

**Über die Einwirkung von
Ammoniumbitominosulfonat auf Antiseptika
sowie von Polyäthylenoxyd-Addukten auf
Antiseptika und Antibiotika**

**Ein Beitrag zur Bedeutung oberflächenaktiver Substanzen
bei der Herstellung von Arzneizubereitungen**

Berthold Moser

1960

Über die Einwirkung von Ammoniumbituminosulfonat auf Antiseptika
sowie von Polyäthylenoxyd-Addukten auf Antiseptika und Antibiotika

Ein Beitrag zur Bedeutung oberflächenaktiver Substanzen
bei der Herstellung von Arzneizubereitungen

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Ludwig-Maximilians-Universität

München

vorgelegt

von

Berthold Moser

aus

Landau/ Pfalz

1960



Berichterstatter: 1. Privatdozentin Dr. E. Ullmann
2. Professor Dr. E. B a m a n n

Tag der mündlichen Prüfung: 27.7.1960

Druck: Steinbauer u. Hagemann, München 2

Meinen Eltern
in tiefer Dankbarkeit

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München - Direktor: Professor Dr. Eugen Ba m a n n - in der Zeit von März 1958 bis Juni 1960 durchgeführt.

Die Anregung zu dieser Arbeit erhielt ich von

Frau Privatdozentin Dr. Elsa U l l m a n n ,

der ich für ihre stete Anteilnahme, wissenschaftliche Anleitung und Führung von Herzen danke.

Ebenso danke ich allen meinen akademischen Lehrern, insbesondere Herrn Professor Dr. Eugen Ba m a n n , für vielseitige Förderung meiner wissenschaftlichen Studien.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555215_0074

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. <u>Einführung</u>	1
B. <u>Ergebnisse der Untersuchungen</u>	1
I. Einfluss von Ammoniumbituminosulfonat auf kationenaktive Wirkstoffe	1
II. Einwirkung von Polyäthylenoxyd-Addukten auf Arzneisubstanzen .	3
1) Über die Reaktionsweise von Polyäthylenoxyd-Addukten	3
2) Untersuchungen über die Bildung schwerlöslicher Additions- verbindungen	4
3) Polyäthylenoxyd-Addukte als Lösungsvermittler	6
4) Beeinflussung der Analyse von Arzneistoffen	10
5) Beeinflussung der arzneilichen Wirksamkeit	13
6) Vergleich verschiedener Polyäthylenoxyd-Addukte	17
C. <u>Experimenteller Teil</u>	18
I. Zur Untersuchung chemischer Reaktionsverhältnisse bei der Ein- wirkung oberflächenaktiver Substanzen auf Wirkstoffe	18
1) Trübungsmessungen an Lösungen von Ammoniumbitumino- sulfonat bei Anwesenheit kationenaktiver Substanzen	18
2) Komplexometrische Titrations von Quecksilber(II)-chlorid in Anwesenheit von Polyäthylenoxyd-Addukten	21
3) Leitfähigkeitsmessungen an Säure in Anwesenheit von Polyäthylenoxyd-Addukten	25
II. Bestimmung des Lösungsvermögens oberflächenaktiver Substanzen	26
III. Kolorimetrische Bestimmung von Salicylsäure mit Eisen(III)- chlorid in Gegenwart oberflächenaktiver Substanzen	29
IV. Bestimmung der antibakteriellen Wirksamkeit	31
1) In Anwesenheit von Ammoniumbituminosulfonat	31
a) 8-Oxychinolinsulfat	31
b) 2-Äthoxy-6.9-diamino-acridinlaktat (Rivanol ®)	33
2) In Anwesenheit von Polyäthylenoxyd-Addukten	35
a) Quecksilber(II)-chlorid	35
b) Antibiotika	36
α) Penicillin-V-Kalium	37
β) Chloramphenicol	38

	Seite
γ) Penicillin-V-Säure	39
δ) Tetracyclin-hydrochlorid	40
ε) Bacitracin	41
D. <u>Zusammenfassung</u>	42
E. <u>Literaturverzeichnis</u>	44

A. Einführung

Für die Rezeptur mit Antiseptika und Antibiotika werden heute vielfach oberflächenaktive Substanzen benützt. Dies geschieht bisher ohne nähere Kenntnis eventueller gegenseitiger Einwirkungen dieser Substanzen.

Da mit solchen Wechselwirkungen zu rechnen ist, untersuchen wir in vorliegender Arbeit die qualitativen und quantitativen Verhältnisse bei einem Zusammentreffen von Ammoniumbituminosulfonat mit Antiseptika und bei einem solchen von Polyäthylenoxyd-Addukten mit Antiseptika sowie Antibiotika und gewinnen dabei einen Einblick in den Umfang der Wechselwirkungen oberflächenaktiver Substanzen mit Arzneistoffen.

B. Ergebnisse der Untersuchungen

I. Einfluss von Ammoniumbituminosulfonat auf kationenaktive Wirkstoffe

Die hochmolekulare, chemisch nicht exakt definierbare Substanz (74) von anionenaktivem Charakter "Ammoniumbituminosulfonat" ^{x)}, durch entzündungsmildernde, schwach desinfizierende Wirkung ausgezeichnet, reagiert mit kationenaktiven Arzneisubstanzen wie 8-Oxychinolinsulfat, 2-Äthoxy-6,9-diamino-acridinlaktat (Rivanol [®]) sowie mit Papaverin und Atropin, also Arzneisubstanzen, die in Kombination mit Ammoniumbituminosulfonat gebräuchlich sind.

Je nach Konzentration der Reaktionspartner können dabei Trübungen beziehungsweise uncharakteristische Fällungen auftreten, die im Äquivalenzbereich der Reaktion am stärksten ausgeprägt sind.

Der Äquivalenzpunkt lässt sich rechnerisch nicht ermitteln, er liegt im Bereich der stärksten Trübung und kann nephelometrisch bestimmt werden.

Mit Ausnahme der Rivanolfällung sind die Reaktionsprodukte im Überschuss des Sulfonats löslich. Die antibakterielle Wirksamkeit der Antiseptika 8-Oxychinolinsulfat und 2-Äthoxy-6,9-diamino-acridinlaktat erleidet im Äquivalenzbereich der Reaktion die grösste Einbusse (Abb. 1).

Die isolierten Reaktionsprodukte 2-Äthoxy-6,9-diamino-acridin/Bituminosulfonat und 8-Oxychinolin/Bituminosulfonat unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Wirksamkeit (Abb. 1): Ersteres ist bakteriologisch unwirksam, letzteres besitzt noch ungefähr 15% der Wirkung des 8-Oxychinolinsulfats.

^{x)} Zur Verwendung gelangte ein Präparat mit einem Sulfonsäureschwefelgehalt von 4,5 % (Ichthyol-hell).

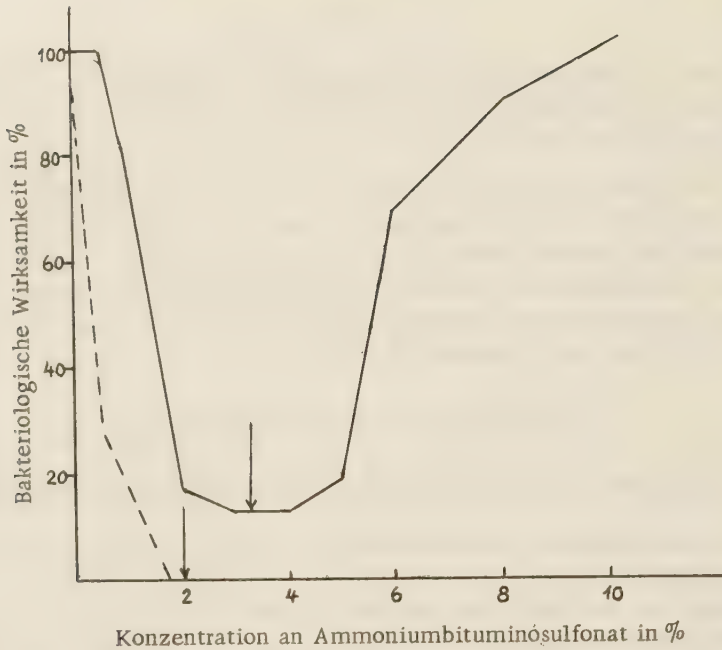


Abbildung 1

Der Einfluss steigender Konzentrationen an Ammoniumbituminosulfonat auf die bakteriologische Wirksamkeit 0,5proz. Lösungen von 8-Oxychinolinsulfat beziehungsweise 2-Äthoxy-6,9-diamino-acridinlaktat.

----- : 2-Äthoxy-6,9-diamino-acridinlaktat

————— : 8-Oxychinolinsulfat



: Nephelometrisch bestimmter Äquivalenzpunkt der Umsetzung

Das unterschiedliche bakteriologische Verhalten ist auf die verschiedene Löslichkeit der Reaktionsprodukte zurückzuführen: Isoliertes und gereinigtes, bakteriologisch unwirksames 2-Äthoxy-6.9-diamino/Bituminosulfonat zeigt nach Löslichkeitsvermittlung durch Polyoxyäthylen-sorbitan-monolaurat die bakteriologische Wirksamkeit des unveränderten 2-Äthoxy-6.9-diamino-acridinlaktats. Das durch einen Überschuss an Ammoniumbituminosulfonat gelöste Neutralsalz aus 8-Oxychinolinsulfat und Ammoniumbituminosulfonat hat die bakteriologische Wirksamkeit des 8-Oxychinolinsulfats.

Das Reaktionsprodukt aus 2-Äthoxy-6.9-diamino-acridin und Ammoniumbituminosulfonat ist im Überschuss des Sulfonats nicht löslich. Gemessene bakteriologische Wirksamkeit ist hierbei allein auf das in höherer Konzentration vorhandene Sulfonat zurückzuführen.

Bei Kombinationen eines Arzneistoffes wie Ammoniumbituminosulfonat, der die ausgeprägten Eigenschaften eines anionischen Netzers besitzt, mit kationischen Antiseptika, zeigt sich hinsichtlich der Wirksamkeit solcher Zubereitungen ein ähnliches Verhalten wie im Falle der Reaktionsprodukte aus dem anionischen Hilfsstoff Natrium-cetyl-stearyl-sulfat mit kationischen Antiseptika: Reaktion der beiden Partner kann irreversible Aufhebung oder Verminderung der Wirksamkeit vornehmlich im Äquivalenzbereich zur Folge haben (70, 71).

Da die Basen Papaverin und Atropin mit Ammoniumbituminosulfonat in ähnlicher Weise reagieren wie die hinsichtlich ihrer arzneilichen Wirkung untersuchten Antiseptika, sind auch hierbei Wechselwirkungen in Betracht zu ziehen, die sich in Arzneizubereitungen in obigem Sinne auswirken können.

II. Einwirkung von Polyäthylenoxyd-Addukten auf Arzneisubstanzen

1) Über die Reaktionsweise von Polyäthylenoxyd-Addukten

Auch die Verwendung von nichtionogenen Hilfsstoffen in Arzneizubereitungen kann Wechselwirkungen mit den Arzneistoffen zur Folge haben.

Solche Hilfsstoffe stellen meistens Polyäthylenoxyd-Addukte dar. Wie alle oberflächenaktiven Substanzen haben sie die Fähigkeit, oberhalb einer bestimmten Konzentration Mizellen auszubilden und durch Einschluss in die Mizelle in Wasser schwer lösliche Substanzen in wässrige Lösung zu überführen (3, 4, 45, 61, 63, 64).

Die für die Addukte synonyme Bezeichnung "nichtionogene Netzer" ist nicht streng gültig; sie sind vielmehr in wässriger Lösung schwach kationenaktiv (75), so dass auch chemische Wechselwirkungen insbesondere mit anionenaktiven (sauren) Wirkstoffen möglich sind (2, 30, 31, 32, 43, 44, 55, 56, 57).

Über den Verlauf der Reaktionen besteht noch Unklarheit (33). Von einigen Autoren wird Oxoniumsalzbildung am Sauerstoff der Polyäthylenoxyd-Gruppe in Betracht gezogen (8, 23, 60, 75); dem widerspricht aber, dass am Äthersauerstoff infolge seiner geringen Basizität Oxoniumsalzbildung in einfacher Reaktion nicht möglich ist (49). Demnach wäre die zwischen Polyäthylenoxyd-Addukten und Protonen beziehungsweise Kationen beobachtete Komplexbildung nicht als Oxoniumsalz, sondern als Additionsverbindung zu bezeichnen.

Der Äthersauerstoff geht dabei keine koordinative Bindung ein, vermag aber infolge seiner Elektronendichte Protonen und Kationen durch Nebenvaleanzkräfte anzulagern (Dipol-Wirkung) (18, 19, 34).

Wir konnten diese Auffassung durch Leitfähigkeitsmessungen von n/5000 Salzsäure in Gegenwart von Polyoxyäthylen-sorbitan-monolaurat (M.G. 1300) bestätigen: Nach Reinigung des Polyäthylenoxyd-Adduktes über Ionenaustauscher ist kein Abfall der Leitfähigkeit zu beobachten. Protonenaufnahme am Sauerstoff der Polyäthylenoxyd-Gruppe unter Ausbildung einer Oxoniumstruktur müsste sich in einer Veränderung der Leitfähigkeit anzeigen.

Säure/Basen-Titrationskurven(7) sowie Leitfähigkeitsmessungen in Gegenwart von nicht über Ionenaustauschern vorbehandeltem Polyoxyäthylen-sorbitan-monolaurat liessen zunächst die Vermutung einer Säureneutralisation durch Polyoxyäthylen-sorbitan-monolaurat aufkommen.

Der hierbei beobachtete Abfall der Leitfähigkeit ist aber auf schwach basische Verunreinigungen des Polyäthylenoxyd-Adduktes zurückzuführen, die sich durch Ionenaustauscher abtrennen lassen.

2) Untersuchungen über die Bildung schwerlöslicher Additionsverbindungen

In Wasser schwerlösliche Additionsverbindungen von Polyäthylenoxyd-Addukten wurden mehrfach beschrieben. Von arzneilich wirksamen Substanzen bilden insbesondere Phenole, anorganische und organische Säuren sowie Salze - darunter auch Quecksilber(II)-chlorid - mit Polyäthylenoxyd-Addukten solche Reaktionsprodukte (13, 21, 30, 31, 37, 47, 50).

Die Umsetzung mit Quecksilber(II)-chlorid ist besonders geeignet, das Additionsvermögen verschiedener Polyäthylenoxyd-Addukte zu untersuchen, da die Verbindungen infolge ihrer geringen Wasserlöslichkeit leicht quantitativ zu erfassen sind. Zudem ist der Vergleich zwischen dem Ausmass der chemischen Umsetzung und der bakteriologischen Wirksamkeit des Reaktionsproduktes von besonderem Interesse.

Das Bindungsvermögen der Polyäthylenoxyd-Addukte für Quecksilber(II)-chlorid ist unterschiedlich. Es nimmt mit dem $\%$ -Gehalt der Addukte an Polyäthylenoxyd zu (Tabelle 1). Dagegen verringert sich die Wasserlöslichkeit der Additionsverbindungen mit steigendem $\%$ -Gehalt an Polyäthylenoxyd (Tabelle 1).

Tabelle 1

Umsetzung von Polyäthylenoxyd-Addukten mit Quecksilber(II)-chlorid
und Löslichkeit der Additionsverbindungen

Art der Polyäthylenoxyd-Addukte			Bindungsvermögen für Quecksilber(II)- chlorid	Wasserlöslichkeit der Additions- verbindung
P.Ä.O. verestert (veräthert) mit	M.G.	$\%$ -Gehalt an P.Ä.O.		
Sorbitan-mono- stearat	1350	68 $\%$	25, 5 $\%$	gallertartige Reaktions- produkte
Sorbitan-mono- laurat	1300	73 $\%$	19 $\%$	
Stearinsäure	1100	74 $\%$	74 $\%$	145, 3 mg $\%$
Polyoxypropylen- monostearat	1500	bis 81 $\%$	78 $\%$	98, 8 mg $\%$
Laurylalkohol	1300	87 $\%$	79, 5 $\%$	81, 6 mg $\%$
Stearinsäure	2600	89 $\%$	83, 5 $\%$	58, 8 mg $\%$
Stearinsäure	5000	95 $\%$	85 $\%$	45, 2 mg $\%$

Die in Tabelle 1 verzeichneten Molekulargewichte der Polyäthylenoxyd-Addukte verdanken wir einer Mitteilung des Hersteller-Werkes (27).

Polyoxyäthylen-sorbitan-monostearat und Polyoxyäthylen-sorbitan-monolaurat reagieren nur in geringem Ausmass mit Quecksilber(II)-chlorid. Zudem besteht im Falle der Sorbitan-Derivate zwischen Addition von Quecksilber(II)-chlorid und $\%$ -Gehalt an Polyäthylenoxyd kein Zusammenhang (Tabelle 1).

Der abweichende Befund ist auf andersartige Beschaffenheit der beiden Produkte zurückzuführen. Genaue Angaben über ihre Zusammensetzung liegen nicht vor. Neben reinem Polyäthylenoxyd enthalten die als "Monoester" bezeichneten Verbindungen erhebliche

Mengen an "Diester" (46).

Eine Bestimmung des Polymerisationsgrades der Polyäthylenoxyd-Komponente mit Hilfe von Quecksilber(II)-chlorid (73) ist im Falle der Sorbitan-Abkömmlinge nicht möglich.

In einem Überschuss an Polyäthylenoxyd-Addukt sind die Reaktionsprodukte jeweils zum Teil löslich. Die Löslichkeit der Additionsverbindungen ist um so geringer, je vollständiger die Umsetzung verlaufen ist. Diese Beobachtung steht in Zusammenhang mit den Löslichkeitsdaten der isolierten Ausfällungen. Auch hierbei zeigt sich mit zunehmender Umsetzungsfähigkeit der Polyäthylenoxyd-Addukte eine Verringerung der Wasserlöslichkeit der isolierten Produkte (Tabelle 1).

Die bakteriologische Wirksamkeit von Quecksilber(II)-chlorid wird durch solche Reaktionen nur geringfügig beeinflusst. ^{x)}

3) Polyäthylenoxyd-Addukte als Lösungsvermittler

Die mit Hilfe von Quecksilber(II)-chlorid dargestellten, in Wasser schwerlöslichen Additionsverbindungen, schränken die Anwendungsmöglichkeiten der Polyäthylenoxyd-Addukte als Hilfsmittel für die Arzneibereitung ein.

Dagegen erweisen sich die Polyäthylenoxyd-Addukte in den Fällen, wo derartige Inkompatibilitäten nicht auftreten, als vielseitig verwendbare Rezepturhilfsstoffe. Mit ihrer Hilfe ist es möglich, in Wasser schwer lösliche Substanzen in wässrige Lösungen zu überführen.

Diese Eigenschaft der Polyäthylenoxyd-Addukte steht in engem Zusammenhang zu ihrer Fähigkeit Mizellen auszubilden (65).

Aussagen über Möglichkeiten und Grenzen des Einsatzes von Lösungsvermittlern auf Polyäthylenoxyd-Basis sind für eine gezielte Anwendung von grossem Wert.

Nachfolgend wird versucht, aus der Fülle der heute gebräuchlichen Lösungsvermittler allgemein gültige Regeln für eine zweckdienliche Auswahl aufzufinden.

Voraussetzung für die Verwendung eines Polyäthylenoxyd-Adduktes als Lösungsvermittler ist dessen Wasserlöslichkeit. Hierbei verhalten sich die Polyäthylenoxyd-Addukte [Polyoxyäthylen-sorbitan-monolaurat (M.G. 1300); Polyoxyäthylen-sorbitan-monostearat (M.G. 1350); Polyoxyäthylen-stearate mit den Molekulargewichten 1100, 2600 und 5000; Polyoxyäthylen-laurylalkohol

x) Weiteres hierüber siehe Seite 14.

(M.G. 1300) und Polyoxyäthylen-polyoxypropylen-monostearat (M.G. 1500)] nicht einheitlich.

Zunächst lösen sich die genannten Verbindungen unter Erwärmen klar in Wasser. Während 10proz. wässrige Lösungen von Polyoxyäthylen-sorbitan-monolaurat (M.G. 1300), Polyoxyäthylen-laurylalkohol (M.G. 1300) und Polyoxyäthylen-polyoxypropylen-monostearat (M.G. 1500) auch bei Lagerung über Monate klar bleiben, treten bei den übrigen Polyäthylenoxyd-Addukten Trübungen und Ausfällungen auf, deren Ausmass bei Zimmertemperatur und +4°C gleich ist. Durch Erwärmen können die Niederschläge wieder in Lösung gebracht werden.

Die bei einigen Lösungen der Polyäthylenoxyd-Addukte beobachtete Instabilität ist nicht auf mikrobakterielle Esterspaltung zurückzuführen (9, 10, 51), sondern stellt ein spezifisches Verhalten der Addukte dar.

Die Bestimmung der Stabilität wässriger Lösungen von Polyäthylenoxyd-Addukten ist Voraussetzung für ihre Verwendung als Lösungsvermittler.

Vergleicht man die genannten Polyäthylenoxyd-Addukte hinsichtlich ihres Lösungsvermögens für Salicylsäure und p-Hydroxy-benzoesäure-methylester (Nipagin-M[®]), so ergeben sich erhebliche Unterschiede.

Durch den Begriff der Lösungskapazität haben wir das Lösungsvermögen einzelner Polyäthylenoxyd-Addukte zahlenmässig dargestellt.

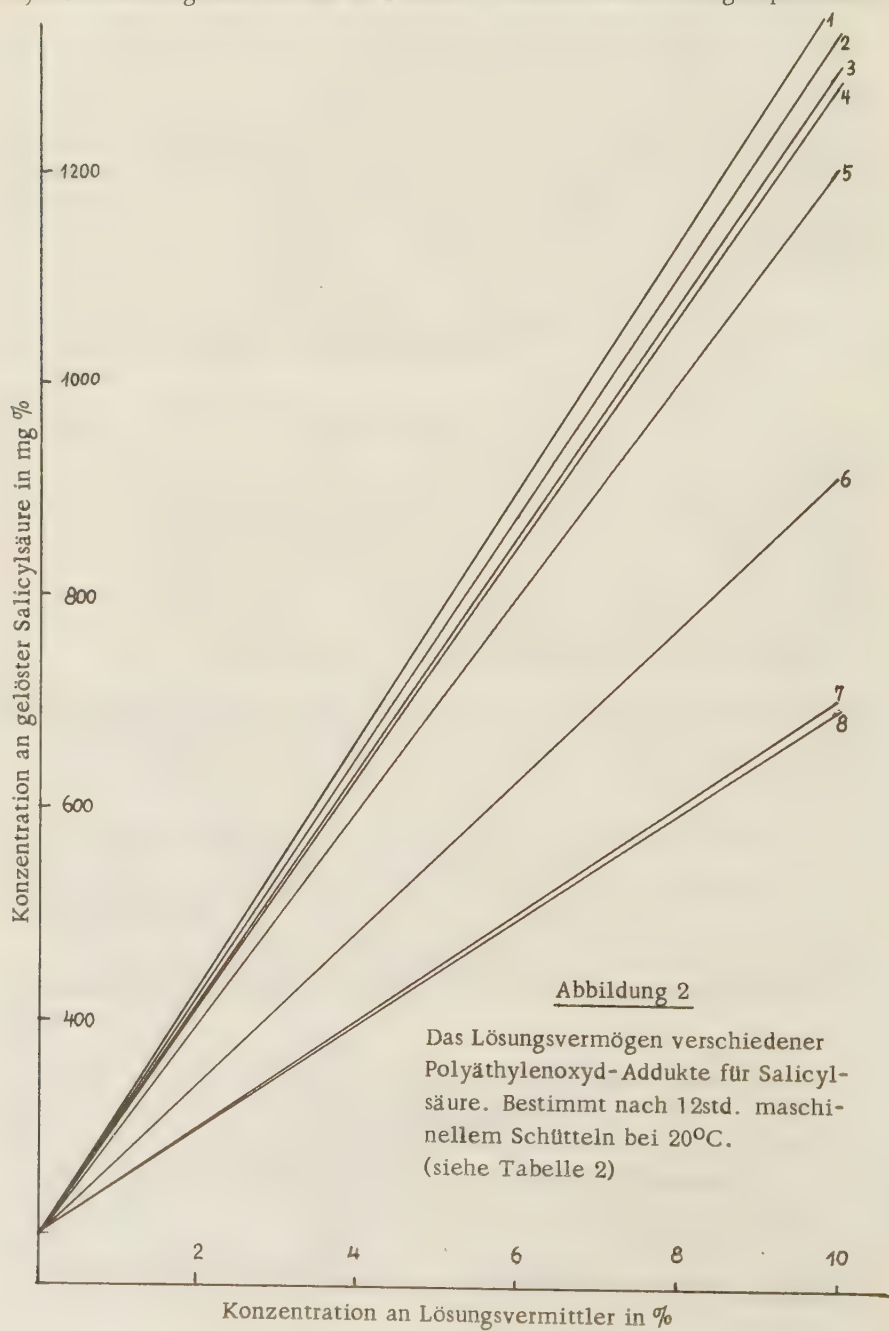
Wir verstehen darunter die durch 1000 Teile Lösungsvermittler gelöste Menge des Solvenden, abzüglich der Löslichkeit des Solvenden in reinem Wasser.

Tabelle 2

Die Lösungskapazität verschiedener Polyäthylenoxyd-Addukte
für Salicylsäure bei 20°C

Nr.	Art der Polyäthylenoxyd-Addukte		Lösungskapazität
	P.Ä.O. verestert (veräthert) mit	M.G.	
1	Laurylalkohol	1300	116
2	Sorbitan-monostearat	1350	113
3	Polyoxypropylen-monostearat	1500	109
4	Stearinsäure	1100	108
5	Sorbitan-monolaurat	1300	101
6	Stearinsäure	2600	72
7	Stearinsäure	5000	51
8	Sorbitol-lanolinderivat	3-4000	50

Aus dem in Abbildung 2 dargestellten Lösungsvermögen verschiedener Polyäthylenoxyd-Addukte ergeben sich die in Tabelle 2 verzeichneten Lösungskapazitäten.



Die Lösungskapazität der Polyäthylenoxyd-Addukte steht in Beziehung zu ihrem mittleren Molekulargewicht, sie nimmt mit steigendem Molekulargewicht ab.

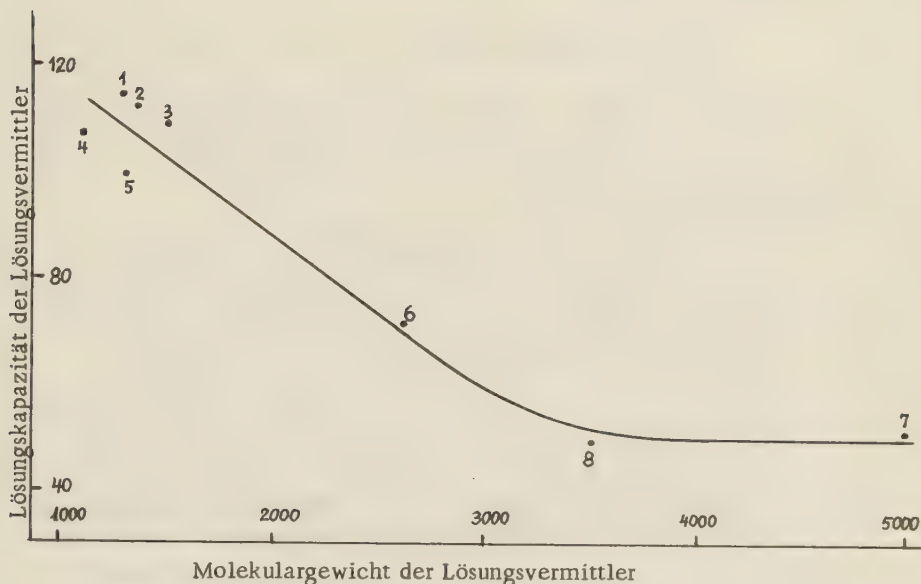


Abbildung 3

Molekulargewichte von Polyäthylenoxyd-Addukten in Beziehung zu ihren Lösungskapazitäten am Beispiel Salicylsäure
(Siehe Tabelle 2)

Die Lösungskapazität der Polyäthylenoxyd-Addukte ist ebenso wie diejenige anionischer Netzer (42) temperaturabhängig. Das Ausmass des Temperatureinflusses ist bei den einzelnen Addukten unterschiedlich (siehe Tabelle 10, S. 28).

Die im Falle der Salicylsäure ermittelten Werte der Lösungskapazität verschiedener Polyäthylenoxyd-Addukte treffen auch für den hinsichtlich seines Lösungsverhaltens in Wasser ähnlichen p-Hydroxy-benzoesäure-methylester zu (siehe Tabelle 9, Seite 28).

Eine Auswahl der Polyäthylenoxyd-Addukte ergibt sich unter den Kriterien ihrer Wasserlöslichkeit und Lösungskapazität. Verbindungen, deren wässrige Lösungen instabil sind, werden als unbrauchbar zur Lösungsvermittlung ausgeschieden. Unter den verbleibenden Polyäthylenoxyd-Addukten erweisen sich diejenigen

mit grösster Lösungskapazität als die zweckdienlichsten. Bei derartiger Beurteilung ist unter den genannten Polyäthylenoxyd-Addukten Polyoxyäthylen-lauryl-alkohol (M.G. 1300) das zur Lösungsvermittlung günstigste Addukt; infolge seiner flüssigen Konsistenz ist es zudem einfach anzuwenden.

4) Beeinflussung der Analyse von Arzneistoffen

Das häufig geübte Verfahren, Arzneistoffe durch Anwendung von Lösungsvermittlern in Lösung zu bringen, führt zur Inklusion des Wirkstoffes in die Lösungsvermittlermizellen. Dieser Vorgang bleibt nicht ohne Einfluss auf die analytische Erfassung von Arzneistoffen.

So ist in Anwesenheit von Lösungsvermittlern auf dem Gebiete der anorganischen und organischen Analyse der Nachweis und die Bestimmung von Ionen sowie von undissoziierten Verbindungen mit Hilfe von Fällungsreaktionen vielfach nicht möglich: Zum Beispiel sind Auftrennung und Nachweis von Metallionen beziehungsweise von organischen Substanzen nach den klassischen Analysengängen empfindlich gestört. Der Nachweis durch Farbreaktionen ist im allgemeinen möglich; vorausgesetzt, dass das verwendete Reagens kein Fällungsprodukt mit dem Lösungsvermittler ergibt. Dagegen ist ihre quantitative Auswertung in Frage gestellt.

Nachfolgend wird die Reaktion von Salicylsäure mit Eisen(III)-chlorid herangezogen, um die kolorimetrische Bestimmung dieser Säure in Anwesenheit von Lösungsvermittlern zu studieren.

Aus den Untersuchungen ergibt sich, dass die Farbintensität des Reaktionsproduktes durch Anwesenheit von Lösungsvermittlern Einbusse erleidet; mit zunehmender Konzentration an Lösungsvermittler verringert sich der Extinktionswert.

Hierbei geht das Reaktionsprodukt keine Additionsverbindung mit den Polyäthylenoxyd-Addukten ein: Nur in Anwesenheit polar-apolarer Verbindungen wird Verringerung der Farbintensität beobachtet, während reine Polyäthylenoxyde keine Veränderung des Extinktionswertes hervorrufen (Abb. 4).

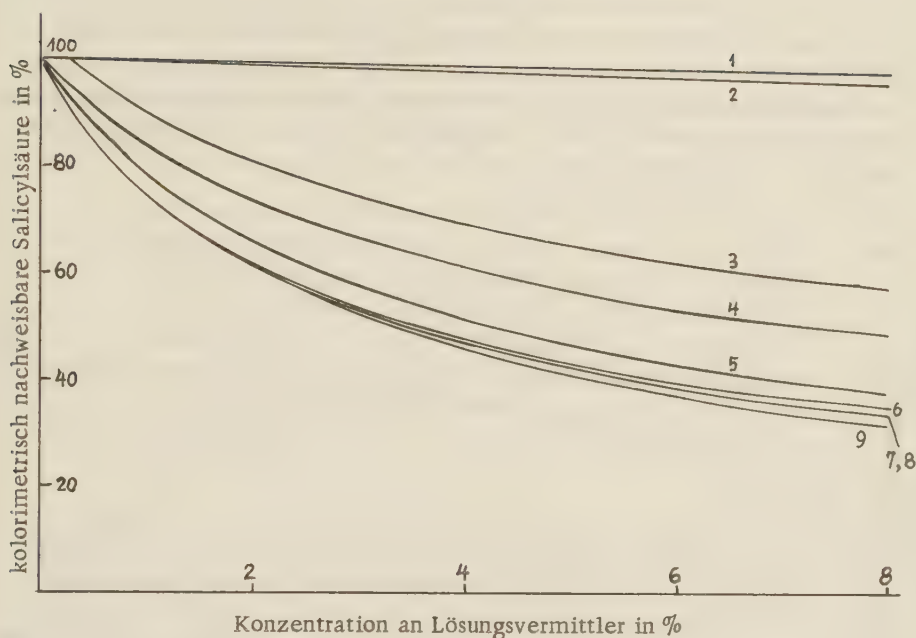


Abbildung 4

Kolorimetrische Bestimmung von Salicylsäure in Anwesenheit
von Polyäthylenoxyd und Polyäthylenoxyd-Addukten

- 1 : Polyäthylenoxyd (M.G. 1500)
- 2 : Polyäthylenoxyd (M.G. 400)
- 3 : Polyoxyäthylen-stearat (M.G. 5000)
- 4 : Polyoxyäthylen-stearat (M.G. 2600)
- 5 : Polyoxyäthylen-sorbitan-monolaurat (M.G. 1300)
- 6 : Polyoxyäthylen-polyoxypropylen-monostearat (M.G. 1500)
- 7 : Polyoxyäthylen-sorbitan-monostearat (M.G. 1350)
- 8 : Polyoxyäthylen-laurylalkohol (M.G. 1300)
- 9 : Polyoxyäthylen-stearat (M.G. 1100)

Daher muss dieser Effekt als mizellare Einhüllung gedeutet werden.

Es besteht ein direkter Zusammenhang zwischen dem mittleren Molekulargewicht der Lösungsvermittler und der Menge an nachweisbarer Salicylsäure: Lösungsvermittler mit hohem Molekulargewicht (geringe Lösungskapazität) verursachen geringfügigen Verlust der Farbintensität, während Lösungsvermittler mit kleinem Molekulargewicht (hohe Lösungskapazität) einen starken Abfall des Extinktionswertes bewirken (Abb. 5).

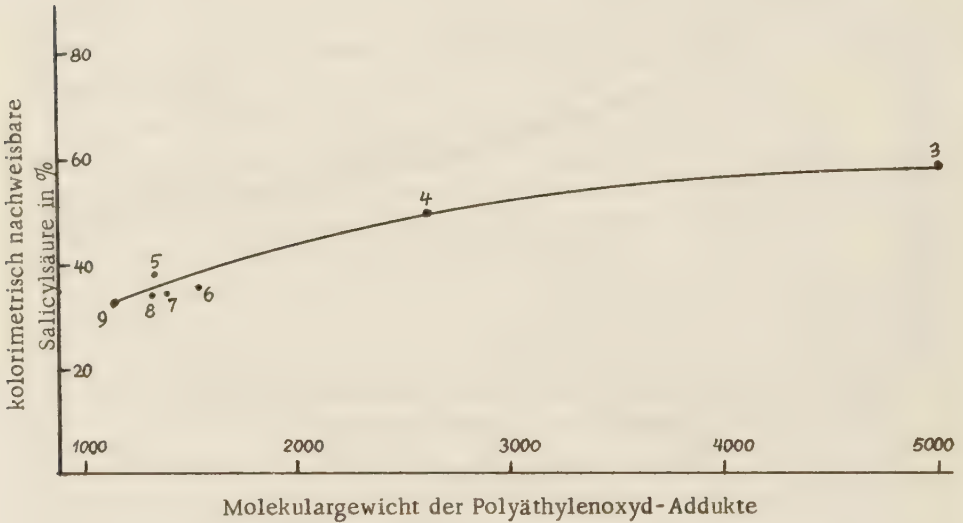


Abbildung 5

Beeinflussung der kolorimetrischen Salicylsäurebestimmung durch 8proz. Lösungen von Polyäthylenoxyd-Addukten unterschiedlichen Molekulargewichtes.

Die Bezeichnung der Polyäthylenoxyd-Addukte entspricht derjenigen in Abbildung 4.

Nach den in Abbildung 5 dargelegten Ergebnissen ist die quantitative Auswertung der Salicylsäure/Eisen(III)-chlorid Reaktion nur dann möglich, wenn Typ und Konzentration des Lösungsvermittlers bekannt sind.

Das gleiche gilt für spektralphotometrische Bestimmungen von Wirkstoffen in Anwesenheit eines Polyäthylenoxyd-Adduktes. So lassen sich Salicylsäure und p-Hydroxy-benzoesäure-methylester in Gegenwart bekannter Mengen von Polyoxyäthylen-sorbitan-monolaurat (M.G. 1300), Polyoxyäthylen-sorbitan-monostearat (M.G. 1350), Polyoxyäthylen-stearaten mit den Molekulargewichten 1100, 2600 und 5000, Polyoxyäthylen-laurylalkohol (M.G. 1300), Polyoxy-

äthylen-polyoxypropylen-imonostearat (M.G. 1500) und Polyoxyäthylen-sorbitol-lanolinderivat (M.G. 3-4000) spektralphotometrisch bestimmen.

Eine von C.S.Hall und M.G. de Navarre (32) beschriebene Änderung der Lichtabsorptionskurve von p-Hydroxy-benzoesäure-methylester in Anwesenheit eines Polyäthylenoxyd-Adduktes konnte von uns nicht bestätigt werden.

5) Beeinflussung der arzneilichen Wirksamkeit

Die Überprüfung der bakteriologischen Wirksamkeit schwer löslicher Reaktionsprodukte (anionenaktive Netzer Natrium-cetylstearyl-sulfat, Ammoniumbituminosulfonat mit kationenaktiven Antiseptika wie 8-Oxychinolinsulfat, 2-Äthoxy-6.9-diamino-acridinlaktat, Invertseifen) hat zu der Erkenntnis geführt, dass solche chemischen Reaktionen sowohl Aufhebung der Wirksamkeit zur Folge haben, als auch sich nur in einem mehr oder weniger grossen Ausmass - vor allem im Äquivalenzbereich - nachteilig auswirken können.

Dagegen sind die ausgefällten, isolierten und in Wasser gereinigten Quecksilber(II)-chlorid/Polyäthylenoxyd-Addukt Additionsverbindungen im Agar-Diffusionstest wirksam. Ihre antibakterielle Wirksamkeit unterscheidet sich nur geringfügig von derjenigen einer wässrigen Sublimatlösung gleichen Quecksilbergehaltes (Abb. 6).

Es bleibt dabei die Frage offen, ob die im Agar-Diffusionstest beobachtete antibakterielle Wirksamkeit durch die Quecksilber-Additionsverbindungen als solche hervorgerufen wird, oder ob durch das Zusammentreffen der Additionsverbindungen mit dem Agar-Gel die Quecksilberkomponente abgespalten wird.

Es wäre zu überprüfen, ob die Wirksamkeit analoger Additionsverbindungen dem Reaktionsprodukt zuzuschreiben ist, oder auf Freisetzung des Arzneistoffes beruht.

In diesem Zusammenhang ist zu berücksichtigen, dass bei der Überprüfung der Wirksamkeit - in vitro oder in vivo - die Wirkstoffaufnahme durch das Bakterium eigenen Gesetzmässigkeiten unterliegt.

Frisch gefällte Reaktionsprodukte aus Quecksilber(II)-chlorid und Polyäthylenoxyd-Addukten erfahren dagegen bei Zugabe eines Überschusses an Addukt eine Wirkungsverminderung, deren Ausmass vom Typ des Adduktes abhängig ist. Diese erreicht bei einer Konzentration des Adduktes von etwa 2% ihr Maximum.

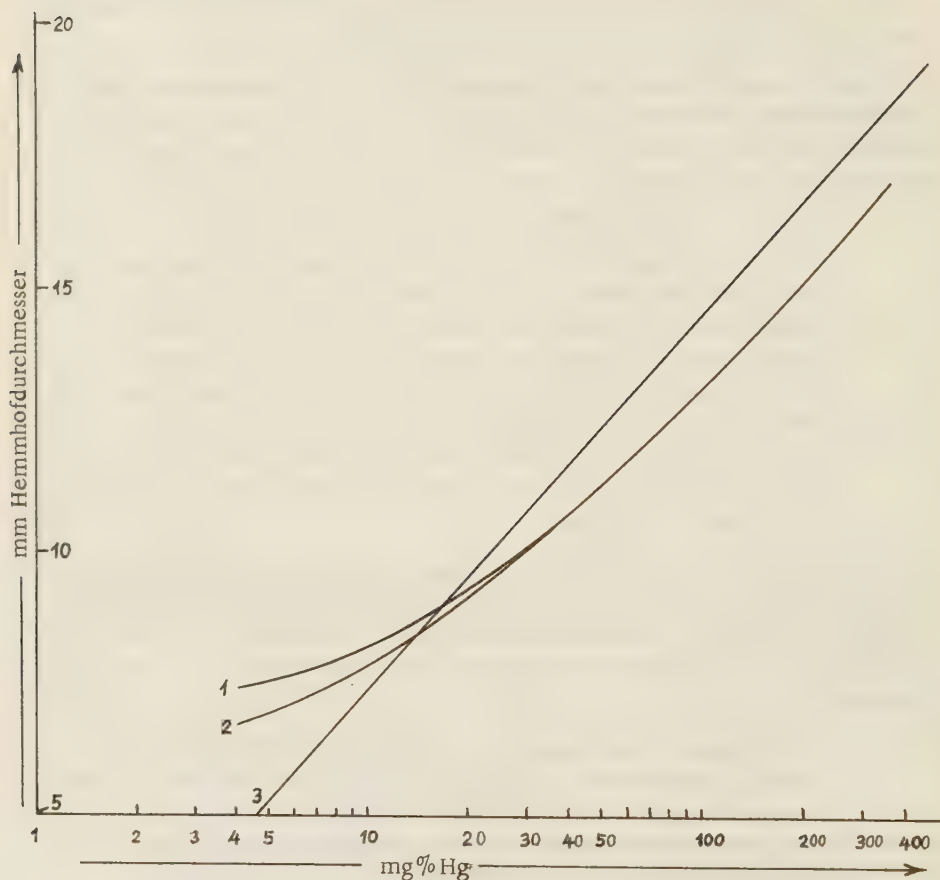


Abbildung 6

Vergleich der Dosis/Wirkungskurven von Quecksilber(II)-chlorid und Reaktionsprodukten mit Polyäthylenoxyd-Addukten, dargestellt bei jeweils gleichem Quecksilber-Gehalt. (Abszisse logarithmisch unterteilt.)

- 1 : Polyoxyäthylen-stearat (M.G. 1100)/Quecksilber(II)-chlorid Additionsverbindung
- 2 : Polyoxyäthylen-stearat (M.G. 2600)/Quecksilber(II)-chlorid Additionsverbindung
- 3 : Wässrige Quecksilber(II)-chlorid-Lösung

Erhöhung der Konzentration des Polyäthylenoxyd-Adduktes hat dann keine weitere Verminderung der Wirksamkeit mehr zur Folge (Abbildung 7).

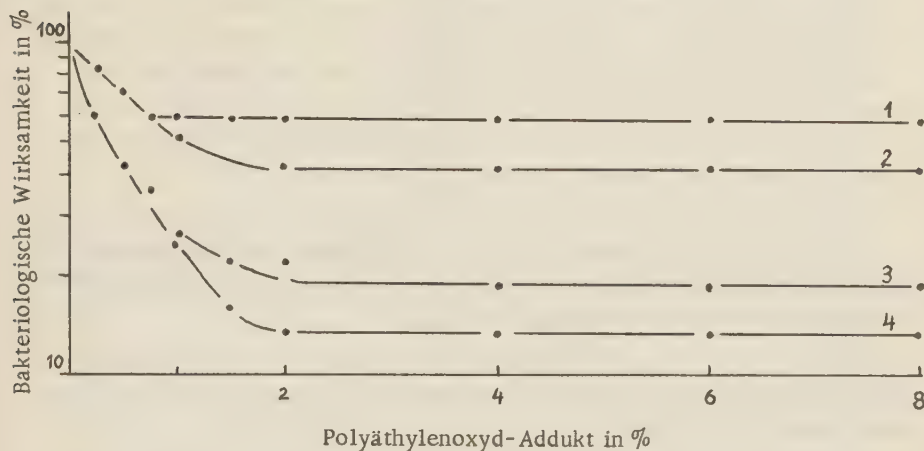


Abbildung 7

Der Einfluss von Polyäthylenoxyd-Addukten auf die bakteriologische Wirksamkeit von Quecksilber(II)-chlorid.

- 1 : Poxoxyäthylen-sorbitan-monolaurat (M.G. 1300)
- 2 : Poxoxyäthylen-sorbitan-monostearat (M.G. 1350)
- 3 : Poxoxyäthylen-laurylalkohol (M.G. 1300)
- 4 : Poxoxyäthylen-stearat (M.G. 2600)

(Ordinate logarithmisch unterteilt)

Solcher Einfluss der Addukte ist wohl auf deren Fähigkeit zur Mizellbildung zurückzuführen; hierbei ist zwar Löslichkeitsvermittlung zu beobachten, aber gleichzeitig geht durch "Einmauerung" der Quecksilber-Additionsverbindung deren bakteriologische Wirksamkeit je nach Typ des Adduktes mehr (über 90% in Anwesenheit des Poxoxyäthylen-stearat (M.G. 2600) oder weniger (etwa 40% in Anwesenheit von Poxoxyäthylen-sorbitan-monolaurat M.G. 1300) zurück.

Es wäre zu überprüfen, wie sich andere Arzneistoffe, z.B. Phenole im Bereich der maximalen Umsetzung verhalten. Es wäre denkbar, dass solche Reaktionsprodukte ebenfalls kaum Verminderung der Wirksamkeit erfahren. In diesem Falle würde ähnlich wie bei den Quecksilber(II)-chlorid-Additionsverbindungen erst ein grösserer Überschuss der Addukte das Reaktionsprodukt in Mizellen einschliessen und damit die Wirkung des Arzneistoffes blockieren.

Wirkungsminderung wird auch bei einer Reihe anderer Arzneisubstanzen unterschiedlicher chemischer Konstitution beobachtet: Die Antibiotika Penicillin-V-Säure bzw. deren Kaliumsalz sowie Tetracyclin-hydrochlorid, Bacitracin und Chloramphenicol erleiden in Anwesenheit steigender Konzentrationen (bis zu 5%) an Polyoxyäthylen-laurylalkohol (M.G. 1300) zunehmende Wirkungsverminderung, die im Falle des Chloramphenicols und Bacitracins über 60% ausmacht; bei Tetracyclin-hydrochlorid etwa 30%, der Penicillin-V-Säure über 50% beträgt. Bei dem Kaliumsalz dieser Säure wird unter den gleichen Bedingungen der geringste Wirkungsverlust, nämlich nur etwa 15% beobachtet (Abb. 8).

Penicillinsäure bzw. deren Kaliumsalz sind in wässriger Lösung bereits in sehr geringen Konzentrationen wirksam (25 μ %). Sie erfahren nach Zusatz von Polyäthylenoxyd-Addukt in niedriger Konzentration (0,005-0,5%) zunächst Erhöhung der bakteriologischen Wirksamkeit (Abb. 8).

Es ist naheliegend, diese Erscheinung mit der durch den Netzer herbeigeführten Erniedrigung der Oberflächenspannung und damit besseren Diffusion der Antibiotikumlösung zu erklären:

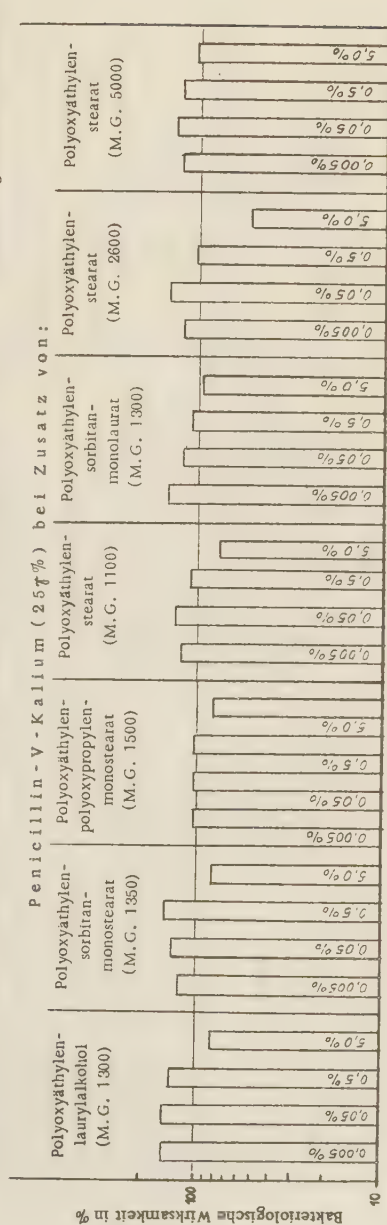
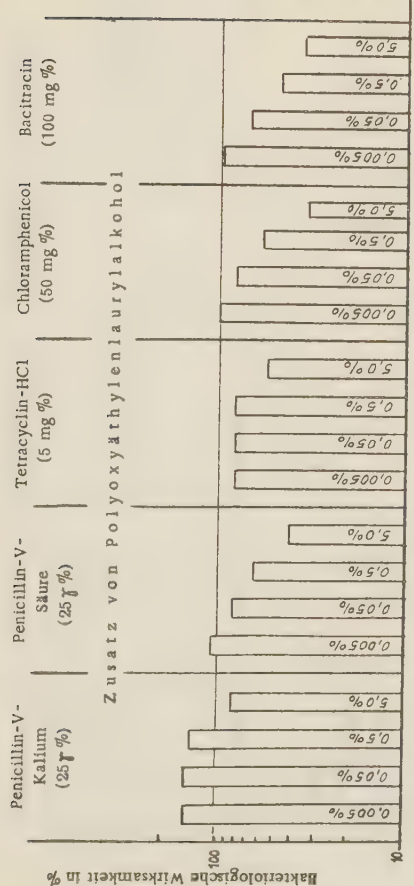
Die Oberflächenspannung der Penicillinlösungen (25 μ % $\approx$ 72 dyn/cm) erniedrigt sich nämlich nach Zugabe von 0,005% an Polyoxyäthylen-laurylalkohol (M.G. 1300) auf 48 dyn/cm, während die Lösung des Bacitracins (100 mg% $\approx$ 47 dyn/cm) durch Polyäthylenoxyd-Addukte keine weitere Erniedrigung der Oberflächenspannung erfährt.

Allerdings bewirkt Herabsetzung der Oberflächenspannung nicht immer Zunahme der bakteriologischen Wirksamkeit: Bei den Antibiotika Chloramphenicol und Tetracyclin-hydrochlorid nimmt die antibakterielle Aktivität nicht zu, obwohl auch im Falle dieser Substanzen Polyäthylenoxyd-Addukte die Oberflächenspannung der wässrigen Lösung erniedrigen.

Erhöhung der Konzentration des Adduktes über die kritische Mizellkonzentration hinaus führt in jedem Falle in steigendem Masse zu mizellarer Einhüllung des Antibiotikums, daraus resultierend zu der beschriebenen mehr oder weniger grossen Einbusse an bakteriologischer Aktivität.

Ähnlich wie Polyoxyäthylen-laurylalkohol (M.G. 1300) verhalten sich die Polyäthylenoxyd-Addukte: Polyoxyäthylen-sorbitan-monolaurat (M.G. 1300), Polyoxyäthylen-sorbitan-monostearat (M.G. 1350), Polyoxyäthylen-stearate mit den Molekulargewichten 1100, 2600 und 5000, sowie Polyoxyäthylen-polyoxypropylen-monostearat (M.G. 1500). Siehe hierüber Abb. 9.

Der Verlauf der beschriebenen Beobachtungen ist unabhängig von der chemischen Struktur der Arzneisubstanzen sowie vom Mengenverhältnis des Wirkstoffes zum Hilfsstoff. Selbst die Substanzen mit "reaktionsfähigen" Gruppen -



Übersichtstabelle

Vergleich verschiedener Polyäthylenoxyd-Addukte hinsichtlich ihres chemischen und physikalisch-chemischen Verhaltens sowie ihres Einflusses auf die Wirksamkeit von Arzneistoffen

Art der Polyäthylenoxyd-Addukte		Verhalten der Polyäthylenoxyd-Addukte					
P.Ä.O. verestert (veräthert) mit	M.G.	%-Gehalt an P.Ä.O.	Reaktion mit HgCl ₂ Hg-Bindungs- vermögen	Lösungs- kapazität (Beispiel Salicylsäure)	Beeinflussung von Arzneistoffen hinsichtlich Wirksamkeit von		Antibio- tika in P.Ä.O.- Add.Lsg.
					Hg-Additionsverbindungen isoliert	Hg-Additionsverbindungen in 2-5proz. Lsg. von P.Ä.O.-Add.	
Sorbitan-mono- stearat	1350	68 %	25, 5 %	113	Verlust an Wirksamkeit in %		Unter- schiede wenig ausge- prägt
Sorbitan-mono- laurat	1300	73 %	19 %	101	gering	60	
Stearinsäure	1100	74 %	74 %	108		40	
Polyoxypropylen monostearat	1500	bis 81 %	78 %	109		-	
Laurylalko- hol	1300	87 %	79, 5 %	116		-	
Stearinsäure	2600	89 %	83, 5 %	72	geringere Störung	80	
Stearinsäure	5000	95 %	85 %	51		90	
Schlussfolgerung:		Zunahme mit %-Gehalt an P.Ä.O. (Ausnahme: Sorbitanderivate)	Verringerung mit %-Gehalt an P.Ä.O.	Abnahme mit stel- gendem M.G.	Zunehmende Störung mit kleinerem M.G.	Zunehmender Wirkungsver- lust mit stel- gendem M.G.	

Carboxylgruppe beim Penicillin, phenolische Hydroxylgruppe beim Tetracyclin - geben keine Anhaltspunkte für Beeinflussung der Wirksamkeit infolge chemischer Wechselwirkung mit Polyäthylenoxyd-Addukten.

6) Vergleich verschiedener Polyäthylenoxyd-Addukte

Vergleicht man die verschiedenen Addukte (siehe Übersichtstabelle) hinsichtlich ihres chemischen und physikalisch-chemischen Verhaltens, nämlich in bezug auf ihre Reaktionsfähigkeit mit Quecksilber(II)-chlorid und ihre Lösungskapazität gegenüber in Wasser mässig löslichen Substanzen, so zeigen sich grössere Unterschiede.

Mit Ausnahme der Sorbitan-Derivate nimmt mit ansteigendem Molekulargewicht der Addukte, d.h. mit dem Anwachsen der Polyäthylenoxyd-Komponente, die Reaktionsfähigkeit der Verbindungen zu.

Dagegen verringert sich mit steigendem Molekulargewicht der Addukte die Lösungskapazität gegenüber Salicylsäure und p-Hydroxy-benzoesäure-methylester, wie besonders an verschiedenen Stearinsäure-Derivaten (M.G. 1100 bzw. 2600 bzw. 5000) deutlich wird. Da bei den Addukten in diesem Falle das Ansteigen des Molekulargewichts durch höheren Polymerisationsgrad der Polyäthylenoxyd-Komponente bedingt wird, verschiebt sich bei den höher molekularen Verbindungen das Gleichgewicht von lipophiler und hydrophiler Komponente zugunsten letzterer.

Diese Tatsache ist für die Lösungskapazität der untersuchten nicht-ionischen Substanzen ohne grössere Bedeutung. Die wirksamsten Lösungsvermittler stellen diejenigen Addukte dar, deren Molekulargewicht bei 1100-1500 liegt, wobei der Anteil der Polyäthylenoxyd-Komponente bei Molekulargewicht 800-1300 liegen würde.

Addukte mit günstiger Lösungskapazität stören die Ermittlung von Arzneisubstanzen in stärkerem Masse als die höher molekularen Addukte mit geringerer Lösungskapazität.

Auffallend geringe Unterschiede zeigen die einzelnen Addukte hinsichtlich ihres Einflusses auf die Wirksamkeit von Antibiotika. Solche Wechselbeziehungen sind nur von der Konzentration der Addukte abhängig. Hohe Konzentration hat nach den bisherigen Untersuchungen immer Verminderung der Wirksamkeit zur Folge, dagegen wird unterhalb der kritischen Mizellkonzentration gelegentlich Wirkungserhöhung von Arzneistoffen beobachtet.

C. Experimenteller Teil

I. Zur Untersuchung chemischer Reaktionsverhältnisse bei der Einwirkung oberflächenaktiver Substanzen auf Wirkstoffe

1) Trübungsmessungen an Lösungen von Ammoniumbituminosulfonat bei Anwesenheit kationenaktiver Substanzen

Salzbildung von anionischen mit kationischen Substanzen ist an einer Trübung der Lösung oder Bildung eines Niederschlages zu erkennen. Im Falle der Reaktion eines in seiner Zusammensetzung nicht einheitlichen anionischen Netzers - Ammoniumbituminosulfonat - mit kationischen Substanzen kann durch Bestimmung der maximalen Trübung der Äquivalenzbereich der Umsetzung festgelegt werden, zugleich lässt sich der solubilisierende Einfluss eines Überschusses an Netzerlösung exakt bestimmen.

Tabelle 3

Verlauf der Trübung bei der Umsetzung von 2-Äthoxy-6.9-diamino-acridinlaktat sowie 8-Oxychinolinsulfat mit steigenden Konzentrationen an Ammoniumbituminosulfonat

Menge an Ammonium- bitumino- sulfonat in ‰	‰ Lichtabsorption		
	ohne Zusatz	nach Zusatz von 0,5 ‰	
		2-Äthoxy-6.9-diamino- acridinlaktat	8-Oxychinolin- sulfat
0,5	8	3	5
1,0	14	0,5	4
1,5	-	50	6
2,0	25	82	11
2,5	-	76	25
3,0	33	73	78
3,5	-	78	77
4,0	40	85	59
4,5	-	-	28
5,0	46	95	13
5,5	-	-	19
6,0	52	99	30
6,5	-	-	45
7,0	56	-	53
8,0	61	-	57
10,0	69	-	65

Die in Tabelle 3 verzeichneten Messungen wurden 1 Std. nach Herstellung der Ansätze mit einem Lange-Universal-Kolorimeter Modell "J" bei vorgeschaltetem Rotfilter Typ RG 2 durchgeführt.

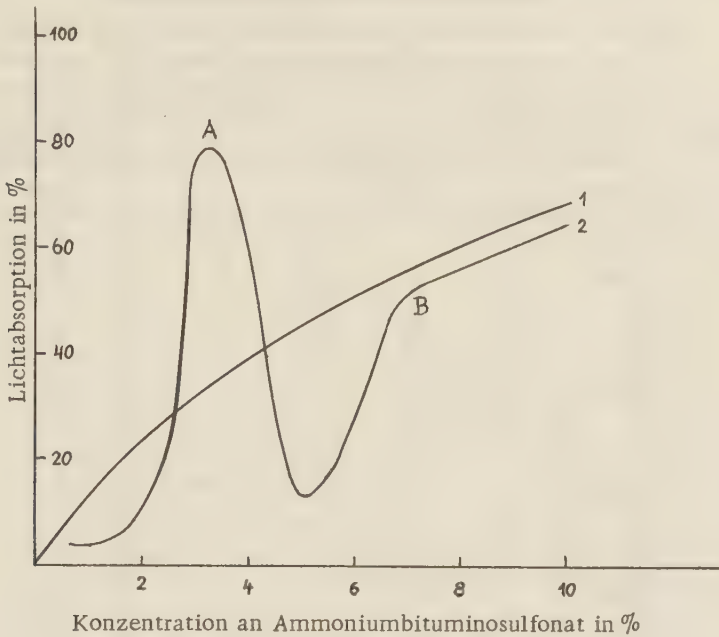


Abbildung 10

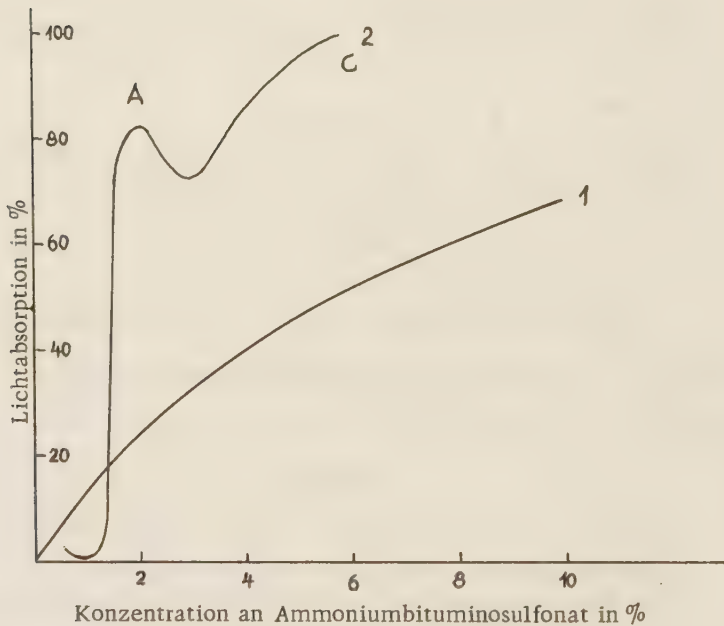
Darstellung der in Tabelle 3 verzeichneten Ergebnisse.

- 1 : Lichtabsorption von Ammoniumbituminosulfonat
- 2 : Lichtabsorption von Ammoniumbituminosulfonat in Gegenwart von 0,5% 8-Oxychinolinsulfat
- A : Bereich stärkster Trübung entspricht dem Äquivalenzbereich der Umsetzung
- B : Auflösung des Fällungsproduktes durch Netzerüberschuss

Abbildung 11

Darstellung der in Tabelle 3 verzeichneten Ergebnisse

- 1 : Lichtabsorption von Ammoniumbituminosulfonat
- 2 : Lichtabsorption von Ammoniumbituminosulfonat in Gegenwart von 0,5% 2-Äthoxy-6,9-diamino-acridinlaktat
- A : Bereich stärkster Trübung entspricht dem Äquivalenzbereich der Umsetzung
- C : Schwerlösliches Fällungsprodukt ist im Netzerüberschuss nicht gelöst



In analoger Weise zu den in Tabelle 3 dargelegten Untersuchungen geht Ammoniumbituminosulfonat Salzbildungen mit den Basen Atropin und Papaverin ein.

Tabelle 4

Verlauf der Trübung bei der Umsetzung von Atropinsulfat
und Papaverinhydrochlorid mit steigenden Konzentrationen
an Ammoniumbituminosulfonat

Menge an Ammonium- bitumino- sulfonat in%	% Lichtabsorption		
	ohne Zusatz	nach Zusatz von	
		Atropinsulfat 0,2%	Papaverinhydrochlorid 0,05%
0,1	2	2	74
0,2	4	6	83
0,3	-	10	87
0,4	7	19	88
0,5	-	26	87
0,6	10	16	83
0,7	-	15	79
0,8	12	16	73
0,9	-	19	60
1,0	14	-	40
1,1	-	-	28
1,2	17	-	23
1,4	19	-	23

2) Komplexometrische Titrationen von Quecksilber(II)-
chlorid in Anwesenheit von Polyäthylenoxyd-Addukten

Der Verlauf der Fällungsreaktionen zwischen Quecksilber(II)-chlorid und Polyäthylenoxyd-Addukten wird durch komplexometrische Bestimmung des nicht gefällten HgCl_2 -Anteils untersucht.

Die Ansätze enthielten je 1% HgCl_2 und 0,25 bis 10% Polyäthylenoxyd-Addukt. 24 Std. nach Bereiten der Ansätze wird vom Niederschlag abzentrifugiert. 2 ccm des klaren Filtrats versetzt man - nach Verdünnen mit 100 ccm Wasser - mit 10 ccm m/50 Titriplex-III-Lösung (Merck). Nach 5 Min. gibt man eine Indikator-Puffertablette (Merck) und 1 ccm Ammoniaklösung (25proz.) hinzu. Die Rücktitration des Überschusses an Titriplexlösung erfolgt mit m/50 Zinksulfatlösung bis zum Farbumschlag nach Rosarot. 3,68 ccm m/50 Titriplexlösung entsprechen 2,00 ccm einer 1proz. HgCl_2 -Lösung.

Tabelle 5

Verlauf der Fällungsreaktionen zwischen Quecksilber(II)-chlorid in 1proz. Lösung mit Polyäthylendioxyd-Adduktlösungen steigender Konzentrationen

Nr.	Art der		% Fällung von Quecksilber(II)-chlorid bei Zusatz von									
	Polyäthylendioxyd-Addukte		% an Polyäthylendioxyd-Addukt									
	P.Ä.O. verestert (veräthert) mit	M.G.	0,25	0,50	0,75	1,00	1,50	2,00	3,00	4,00	6,00	8,00
1	Sorbitan- monolaurat	1300	12,5	19	19	17	7,5	5,0	2,0	0	0	0
2	Sorbitan- monostearat	1350	22,5	25	25,5	22	15	10	7,5	6	5	3,5
3	Stearinsäure	1100	-	59,5	-	69	72,5	74	71,5	68	6,5	55
4	Polyoxypropylen- monostearat	1500	-	35	-	68	78	78	77	74,5	70,5	65
5	Laurylalkohol	1300	-	66	-	79,5	79,5	79	77,5	76	71,5	66,5
6	Stearinsäure	2600	-	62,5	-	82	83,5	83,5	83,5	83,5	83	82,5
7	Stearinsäure	5000	-	67	-	83,5	85	85	85	85	84	83,5

In Vorversuchen wurde festgestellt, dass Hg^{++} auf diese Weise sich quantitativ neben Polyäthylenoxyd-Addukten bestimmen lässt; der Farbumschlag ist bei starkem Tageslicht gut zu erkennen.

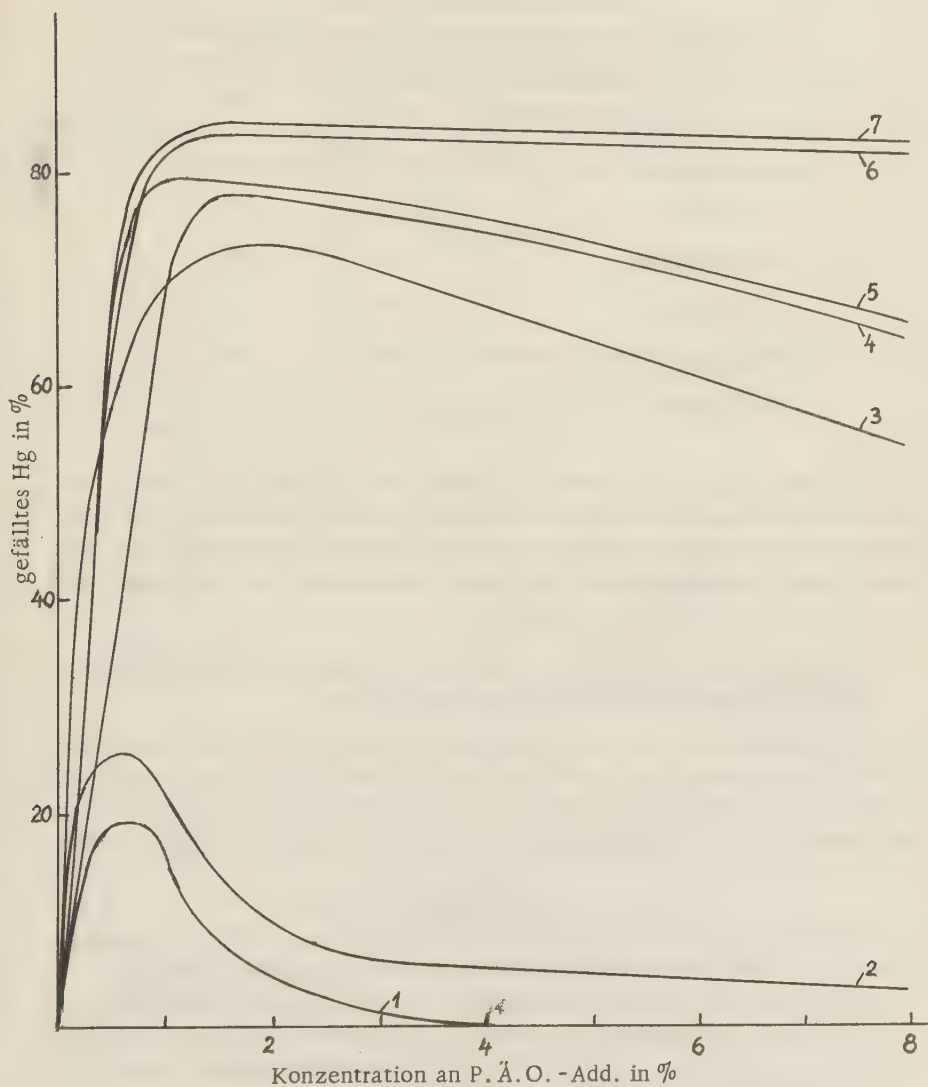


Abbildung 12

Darstellung der in Tabelle 5 verzeichneten Ergebnisse. Die Maxima der Fällungen entsprechen den in Tabelle 1 (Seite 5) angegebenen Quecksilber(II)-chlorid Bindungsvermögen.

Tabelle 6

Der Hg^{++} -Gehalt der Additionsverbindungen zwischen Quecksilber(II)-chlorid und Polyäthylenoxyd-Addukten

Art der Polyäthylenoxyd-Addukte		Hg^{++} -Gehalt %
P.Ä.O. verestert (veräthert) mit	M.G.	
Stearinsäure	2600	40,8
Laurylalkohol	1300	39,2
Stearinsäure	5000	37,6
Polyoxypropylen-monostearat	1500	34,4
Stearinsäure	1100	34,4

Nach Isolierung, mehrfachem Auswaschen mit Wasser und Trocknung der Additionsverbindungen erfolgt die Bestimmung des Hg^{++} -Gehaltes durch komplexometrische Titration. Hierzu wurden 100 mg der Substanz in ca. 100 ml Wasser unter Erwärmen gelöst. Die weitere Durchführung der Bestimmung wird dann wie zuvor beschrieben vorgenommen.

Bestimmung der Löslichkeit von Additionsverbindungen zwischen Quecksilber(II)-chlorid und Polyäthylenoxyd-Addukten.

In 150 ml-Glasflaschen mit Schliffstopfen werden je 0,5 g der Additionsverbindungen eingewogen und mit Wasser zu 50 ml aufgefüllt. Nach 12stündigem maschinelltem Schütteln und anschliessendem Abzentrifugieren erfolgt in 10 ml der klaren Lösung die Bestimmung des Gehaltes an Hg^{++} nach obiger Methode.

Tabelle 7

Der Hg^{++} -Gehalt gesättigter wässriger Lösungen von Additionsverbindungen zwischen Quecksilber(II)-chlorid und Polyäthylenoxyd-Addukten

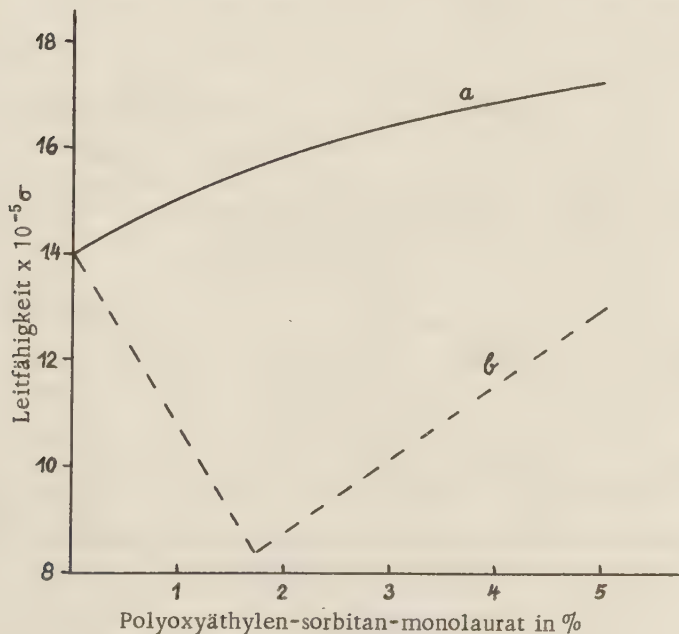
Art der Polyäthylenoxyd-Addukte		Hg^{++} -Gehalt der gesättigten wässrigen Lösung in mg %
P.Ä.O. verestert (veräthert) mit	M.G.	
Stearinsäure	1100	50
Polyoxypropylen-monostearat	1500	34
Laurylalkohol	1300	32
Stearinsäure	2600	24
Stearinsäure	5000	17

Aus den Tabellen 6 und 7 errechnen sich die in Tabelle 1 (Seite 5) verzeichneten Werte der Wasserlöslichkeit von Additionsverbindungen zwischen Quecksilber(II)-chlorid und Polyäthylenoxyd-Addukten.

3) Leitfähigkeitsmessungen an Säure in Anwesenheit von Polyäthylenoxyd-Addukten

Die Messungen wurden mit einem -W T W-Leitfähigkeitsmesser Typ "L B R" mit Platin-Messelektrode bei 20°C durchgeführt.

Abbildung 13



Leitfähigkeit von n/5000 HCl bei Zusatz steigender Konzentrationen von gereinigtem (a) und ungereinigtem (b) Poxoxyäthylen-sorbitan-monolaurat (M.G. 1300)

Nach Reinigung des Adduktes - zur Verwendung gelangten der schwach basische Anionenaustauscher (Merck) und der schwach saure Kationenaustauscher (Merck) - werden für die Leitfähigkeit von n/5000 HCl in Anwesenheit steigender Konzentrationen an Polyäthylenoxyd-Addukt die in Abbildung 13 mit a

bezeichneten Werte gemessen. Diese Ergebnisse entsprechen genau den hierfür errechneten theoretischen Werten, die sich durch Addition der Leitfähigkeit von $n/5000$ HCl und dem Zuwachs der Leitfähigkeit durch steigende Konzentrationen an Polyäthylenoxyd-Addukt in Wasser ergeben.

Im Falle ungereinigten Adduktes ist unter gleichen Bedingungen eine Neutralisationsreaktion deutlich ersichtlich (Abb. 13b).

II. Bestimmung des Lösungsvermögens oberflächenaktiver Substanzen

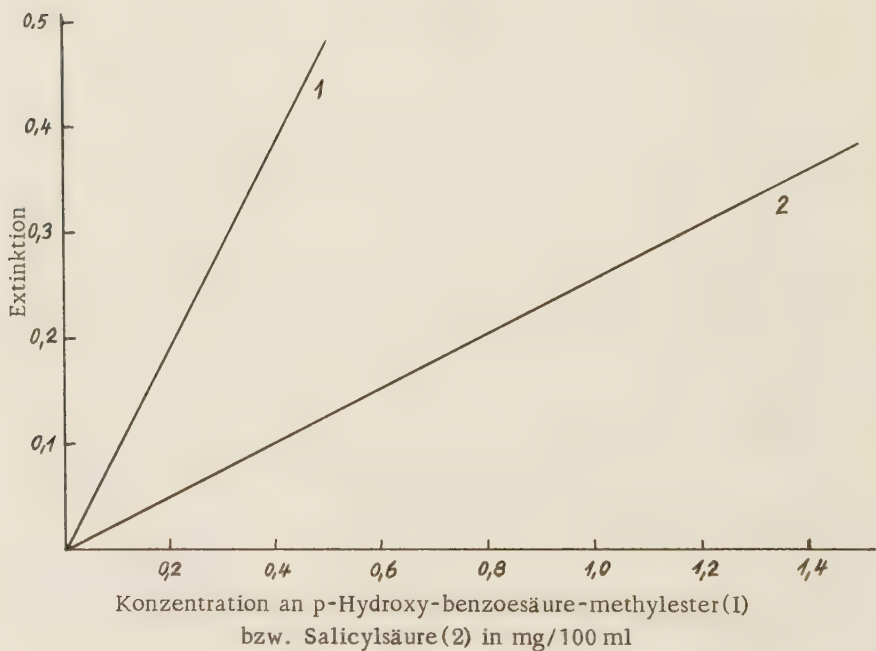


Abbildung 14

Eichkurven zur spektralphotometrischen Bestimmung von p-Hydroxy-benzoesäure-methylester (1) gemessen bei 255 $m\mu$ und Salicylsäure (2) gemessen bei 296 $m\mu$

Die Messungen wurden bei einer Schichtdicke von 1.000 cm mit einem Zeiss-Opton-Spektralphotometer (Monochromator M 4 Q) durchgeführt.

Zur Bestimmung des Lösungsvermögens oberflächenaktiver Substanzen werden in 150 ml-Glasflaschen mit Schliffstopfen je 50 ml einer 2-, 4-, 6-, 8- und 10proz. Lösung an Polyäthylenoxyd-Addukt mit einem Überschuss des Solvenden eingefüllt.

Diese Ansätze schüttelt man 12 Stunden lang. Nach Abzentrifugieren vom Unge-
lösten erfolgt im klaren Filtrat spektralphotometrische Bestimmung des Solvenden.
In der Vergleichsküvette befindet sich der Lösungsvermittler in gleicher Konzen-
tration wie in der Messküvette. Aus der Extinktion der Lösung und ihrem Verdün-
nungsgrad kann an Hand der Eichkurven (Abb. 14) der Gehalt an Salicylsäure bzw.
p-Hydroxy-benzoesäure-methylester sowie die Lösungskapazität der Polyäthylen-
oxyd-Addukte berechnet werden (Tabelle 8 und 9). Die Eichkurven der genannten
Solvenden werden unter Einhaltung obiger Bedingungen durch Polyäthylenoxyd-
Addukte nicht beeinflusst.

Tabelle 8

Das Lösungsvermögen von Polyäthylenoxyd-Addukten
in steigenden Konzentrationen für Salicylsäure bei 20°C

Nr.	Art der Polyäthylenoxyd-Addukte		Salicylsäure gelöst in mg % nach Zusatz von						Lösungskapazität
	P.Ä.O. verestert (veräthert) mit	M.G.	0 %	2	4	6	8	10	
			% an Polyäthylenoxyd-Addukt						
1	Laurylalkohol	1300	198	429	666	900	1134	1356	116
2	Sorbitan- monostearat	1350	198	427	653	884	1100	1330	113
3	Polyoxypropylen- monostearat	1500	198	410	632	857	1076	1289	109
4	Stearinsäure	1100	198	410	625	851	1060	1277	108
5	Sorbitan- monolaurat	1300	198	395	609	802	1005	1207	101
6	Stearinsäure	2600	198	343	480	626	774	915	72
7	Stearinsäure	5000	198	297	399	500	605	708	51
8	Sorbitol- lanolin- derivat	3-4000	198	296	398	491	594	697	50

Tabelle 9

Das Lösungsvermögen von Polyäthylenoxyd-Addukten in steigenden Konzentrationen für p-Hydroxy-benzoesäure-methylester bei 20°C

Nr.	Art der Polyäthylenoxyd-Addukte		p-Hydroxy-benzoesäure-methyl-ester gelöst in mg %						Lösungs- kapazität
	P.Ä.O. verestert (veräthert) mit	M.G.	nach Zusatz von						
			0	2	4	6	8	10	
			% an Polyäthylenoxyd-Addukt						
1	Laurylalkohol	1300	175	405	637	875	1086	1315	114
5	Sorbitan- monolaurat	1300	175	377	582	800	991	1193	102
6	Stearinsäure	2600	175	329	470	617	760	908	73
8	Sorbitol- lanolin- derivat	3-4000	175	274	365	475	575	668	49

Der unterschiedliche Einfluss der Temperatur auf die Lösungskapazität von Polyäthylenoxyd-Addukten geht aus Tabelle 10 hervor:

Tabelle 10

Einfluss der Temperatur auf die Lösungskapazität von Polyäthylenoxyd-Addukten für Salicylsäure

Nr.	Art der Polyäthylenoxyd-Addukte		Lösungskapazität	
	P.Ä.O. verestert (veräthert) mit	M.G.	bei 4°C	bei 20°C
2	Sorbitan-monostearat	1350	104	113
3	Polyoxypropylen-monostearat	1500	92	109
4	Stearinsäure	1100	106	108
5	Sorbitan-monolaurat	1300	87	101

Die Lösungskapazitäten wurden nach 24stündiger Aufbewahrung der gesättigten Lösungen im Kühlschrank bei 4°C bestimmt.

III. Kolorimetrische Bestimmung von Salicylsäure mit Eisen(III)-chlorid in Gegenwart oberflächenaktiver Substanzen

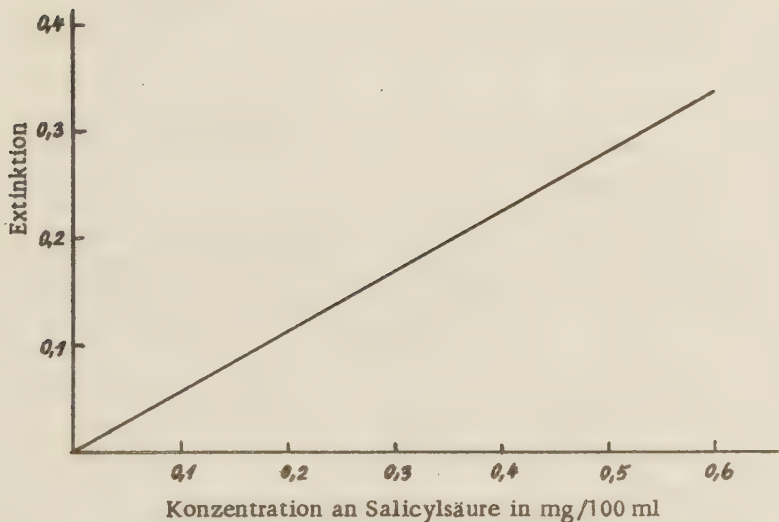


Abbildung 15

Eichkurve zur kolorimetrischen Bestimmung von Salicylsäure

Die Bestimmung von Salicylsäure (5 mg /100 ml) wird durch Polyäthylenoxyd-Addukte in unterschiedlichem Ausmasse gestört (Tab. 11), während reine Polyäthylenoxyde - M.G. 400 und M.G. 1500 - die Bestimmung nicht beeinflussen (Tab. 11). Die Berechnung der in Anwesenheit steigender Konzentrationen von Polyäthylenoxyd-Addukten noch nachweisbaren Salicylsäure erfolgte auf Grund einer Eichkurve (Abb. 15).

Zur kolorimetrischen Bestimmung werden 90 ml einer wässrigen Salicylsäurelösung mit 10 ml einer 0,5proz. Eisen(III)-chloridlösung in 0,25n HCl versetzt.

Die Messung des Extinktionswertes erfolgte mit Hilfe eines Lange-Universal-Kolorimeters Modell "J" bei vorgeschaltetem Rotfilter Typ RG 2.

Tabelle 11

Der Einfluss steigender Konzentrationen von Polyäthylenoxyd
und Polyäthylenoxyd-Addukten auf die kolorimetrische Bestimmung
von Salicylsäure mit Eisen(III)-chlorid

Nr.	Art der Polyäthylenoxyd-Addukte		Mit Eisen(III)-chlorid nachweisbare Salicylsäure in ‰					
	P.Ä.O. verestert (veräthert) mit	M.G.	nach Zusatz von					
			0	0,5	1,0	2,0	4,0	8,0
			‰ an Polyäthylenoxyd-Addukt bzw. Polyäthylenoxyd					
1	Polyäthylenoxyd	1500	100	100	100	100	100	99
2	Polyäthylenoxyd	400	100	100	100	99	98	97
3	Stearinsäure	5000	100	97	90	81	71	58
4	Stearinsäure	2600	100	91	85	74	62	49
5	Sorbitan- monolaurat	1300	100	88	79	67	52	38
6	Polyoxypropylen- monostearat	1500	100	85	75	62	48	35
7	Sorbitan- monostearat	1350	100	87	77	63	48	34
8	Laurylalkohol	1300	100	87	76	62	47	34
9	Stearinsäure	1100	100	85	75	61	46	32

IV. Bestimmung der antibakteriellen Wirksamkeit

Zur bakteriologischen Untersuchung der nachstehenden Arzneisubstanzen wurde eine von E. Ullmann und K. Thoma (70) modifizierte Methode des Agar-Diffusionsstestes benutzt.

Teststamm: Staphylococcus aureus SG 511

Nähragar: Standard-I-Nährboden (Merck)

Arbeitsmethodik: Aus dem beimpften, in der Petrischale erstarrten Agar wurde mit einem sterilen Korkbohrer (Durchmesser 17 mm) im Zentrum der Schale ein kreisförmiges Agarstückchen ausgestanzt.

In die so entstandene Vertiefung pipettiert man 0,2 ccm der Untersuchungslösung ein. Die Platten werden anschliessend im Brutschrank bei 37°C während 24 Std. bebrütet. Bei den Untersuchungen über 2-Äthoxy-6,9-diamino-acridinlaktat haben wir die Platten vor der Bebrütung 4 Tage im Kühlschrank (4°C) belassen, um eine bessere Diffusion des Antiseptikums zu erzielen. Die in den folgenden Tabellen und Abbildungen verzeichneten Ergebnisse stellen Durchschnittswerte aus jeweils 4 Testplatten dar.

1) In Anwesenheit von Ammoniumbituminosulfonat

a) 8-Oxychinolinsulfat

Die Beeinträchtigung der antiseptischen Wirksamkeit einer 0,5proz. Lösung von 8-Oxychinolinsulfat durch Ammoniumbituminosulfonat ist im Äquivalenzbereich der beiden Substanzen (0,5% an 8-Oxychinolinsulfat und 3,2% an Ammoniumbituminosulfonat) deutlich sichtbar (Tabelle 12).

Die prozentuale Wirkungsverminderung lässt sich auf Grund der Eichkurve für 8-Oxychinolinsulfat berechnen (Abbildung 16).

Nach Erhöhung der Netzerkonzentration auf 10% stellt sich die ursprüngliche Wirksamkeit einer 0,5proz. Lösung des Antiseptikums wieder ein (Tab. 12).

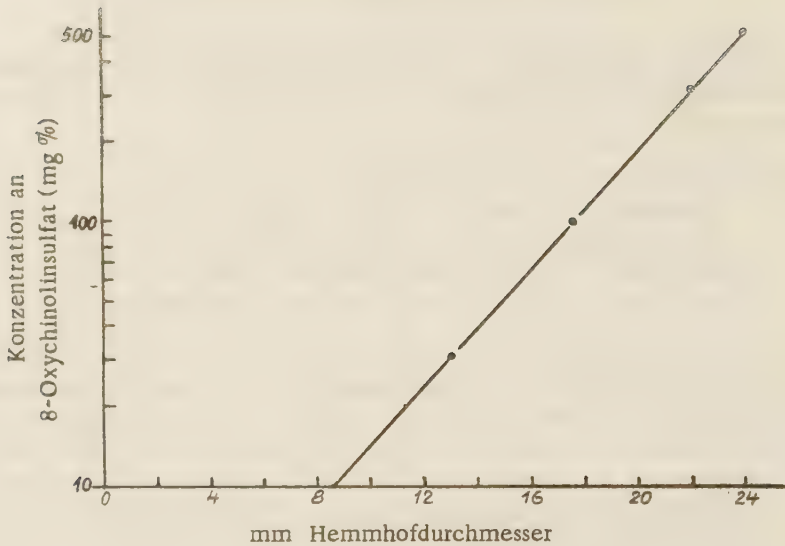


Abbildung 16

Eichkurve zur bakteriologischen Bestimmung von 8-Oxychinolinsulfat
(Ordinate logarithmisch unterteilt)

Tabelle 12

Der Einfluss von Ammoniumbituminosulfonat auf die antiseptische Wirksamkeit
von 8-Oxychinolinsulfat

Ammoniumbitumino- sulfonat in %	Hemmhofdurchmesser in mm	
	ohne Zusatz	bei Zusatz von 0,5% 8-Oxychinolinsulfat
0,0		24
0,5		24
1,0		23
2,0		17
3,0	0,5	16
4,0	1,0	16
5,0	1,5	17,5
6,0	2,0	22,5
8,0	2,5	23,5
10,0	3,0	24

b) 2-Äthoxy-6.9-diamino-acridinlaktat (Rivanol[®])

Bei diesem Antiseptikum tritt im Äquivalenzpunkt der beiden Substanzen (0,5% an 2-Äthoxy-6.9-diamino-acridinlaktat und 2% an Ammoniumbituminosulfonat) völlige Wirkungsauslöschung ein (Tabelle 13). Die bei höherer Netzerkonzentration wieder auftretende bakteriologische Wirksamkeit ist allein auf die antibakterielle Aktivität einer 6-10proz. Ammoniumbituminosulfonatlösung zurückzuführen (Tabelle 13).

Das isolierte und ausgewaschene Fällungsprodukt aus 2-Äthoxy-6.9-diamino-acridinlaktat und Ammoniumbituminosulfonat ist bakteriologisch unwirksam. Nach Löslichkeitsvermittlung mit Polyoxyäthylen-sorbitan-monolaurat (M.G. 1300) zeigt sich wieder die bakteriologische Aktivität der vorgelegten 2-Äthoxy-6.9-diamino-acridinlaktatlösung (Tabelle 14).

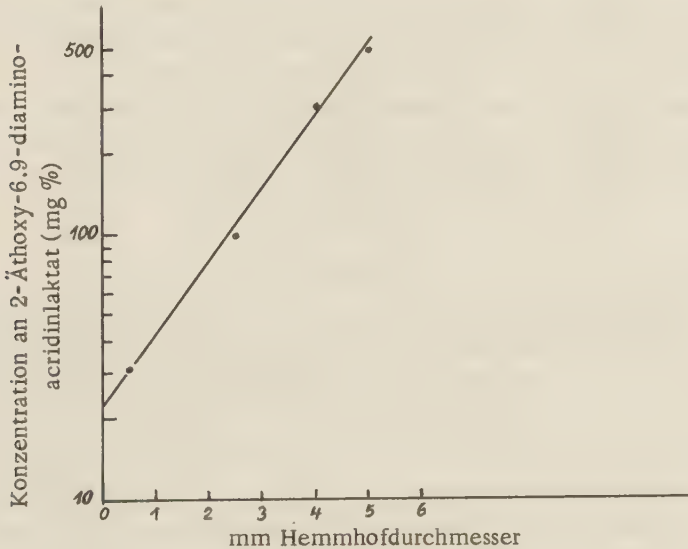


Abbildung 17

Eichkurve zur bakteriologischen Bestimmung von 2-Äthoxy-6.9-diamino-acridinlaktat (Ordinate logarithmisch unterteilt)

Tabelle 13

Der Einfluss von Ammoniumbituminosulfonat auf die antiseptische Wirksamkeit von 2-Äthoxy-6,9-diamino-acridinlaktat

Ammoniumbituminosulfonat in %	Hemmhofdurchmesser in mm	
	ohne Zusatz	bei Zusatz von 0,5 % 2-Äthoxy-6,9-diamino-acridinlaktat
0,00		5
0,25		4
0,5		3
1,0	1	2
1,5	4	0
2,0	6	0
3,0	9	0
4,0	11	4
6,0	13,5	13
8,0	15,5	15,5
10,0	17	17

Tabelle 14

Der Einfluss von Polyoxyäthylen-sorbitan-monolaurat (M.G. 1300) auf die antiseptische Wirksamkeit des isolierten 2-Äthoxy-6,9-diamino-acridin bituminosulfonat-Reaktionsproduktes

2-Äthoxy-6,9-diamino-acridin/ bituminosulfonat 0,5 %	Hemmhofdurchmesser in mm
ohne Zusatz	0
bei Zusatz von Polyoxyäthylen-sorbitan-monolaurat (M.G. 1300)	
2,5 %	5
5,0 %	7
10,0 %	9

2) Bestimmung der antibakteriellen Wirksamkeit in Anwesenheit von Polyäthylenoxyd-Addukten

a) Quecksilber(II)-chlorid

Bezieht man die in Tabelle 15 für Quecksilber(II)-chlorid einerseits und für die isolierten Quecksilber(II)-chlorid/Polyäthylenoxyd-Addukt-Additionsverbindungen andererseits erhaltenen Hemmhofdurchmesser auf jeweils gleichen Hg^{++} -Gehalt, so ergeben sich nur geringe Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit. Siehe dazu Abbildung 6 Seite 14.

Dagegen verringert ein Überschuss an Polyäthylenoxyd-Addukt weitgehend die bakteriologische Aktivität der Quecksilberverbindungen (Tabelle 16).

Tabelle 15

Die bakteriologische Wirksamkeit isolierter Additionsverbindungen aus Quecksilber(II)-chlorid und Polyäthylenoxyd-Addukten sowie von Quecksilber(II)-chlorid

Konzentration an Hg^{++} -Verbindung in mg %	Hemmhofdurchmesser in mm bei		
	HgCl ₂ -Additionsverbindung mit Polyoxyäthylen-stearat		HgCl ₂
	M.G. 1100	M.G. 2600	
10	7,5	7	6,5
15,85	7,5	7	8
25,12	8	8	9,5
39,81	9	9	10,5
63,1	9,5	10	12
100	10,5	10,5	13,5
158,5	11,5	11,5	15
251,2	13	13,5	16
398,1	14	15	17,5
631	15,5	16	19
1000	16,5	17	20,5

Tabelle 16

Der Einfluss steigender Konzentrationen an Polyäthylenoxyd-Addukten auf die bakteriologische Wirksamkeit einer 1proz. Quecksilber(II)-chloridlösung

Art der Polyäthylenoxyd-Addukte		Hemmhofdurchmesser in mm bei Zusatz von									
		0	0,25	0,5	0,75	1,0	1,5	2,0	4,0	6,0	8,0
P.Ä.O. verestert (veräthert) mit	M.G.	% an Polyäthylenoxyd-Addukt									
Sorbitan-monolaurat	1300	20,5	20	19,5	19	19	19	19	19	19	19
Sorbitan-monostearat	1350	20,5	20	19,5	19	18,5	18,5	18	18	18	18
Laurylalkohol	1300	20,5	19	18	17,5	16,5	16	16	15,5	15,5	15,5
Stearinsäure	2600	20,5	19	18	17,5	16,5	15	14,5	14,5	14,5	14,5

Bestimmung der antibakteriellen Wirksamkeit in Anwesenheit von Polyäthylenoxyd-Addukten

b) Antibiotika

Die untersuchten Antibiotika verhalten sich nach Zugabe verschiedener Polyäthylenoxyd-Addukte sehr ähnlich (Tabellen 17, 18, 19, 20, 21).

Alle Addukte vermindern in höheren Konzentrationen die Wirksamkeit der Antibiotika (Tabellen 17, 18, 19, 20, 21).

Grundlage für die Berechnung des prozentualen Verlustes an Wirksamkeit sind die für die einzelnen Wirkstoffe aufgenommenen Eichkurven (Abbildungen 18, 19, 20, 21, 22).

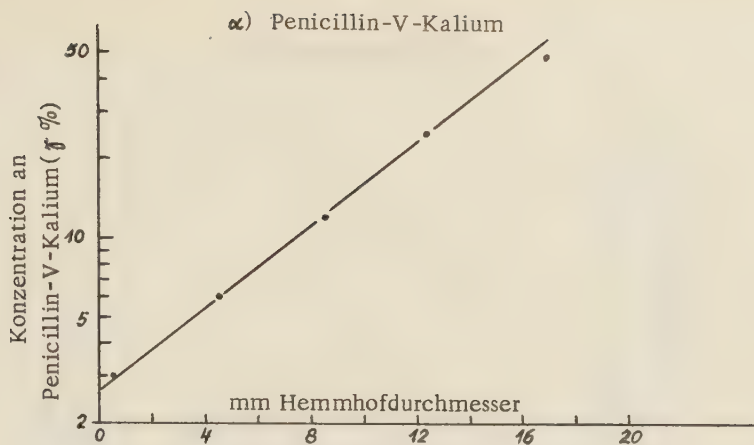


Abbildung 18

Eichkurve zur bakteriologischen Bestimmung von Penicillin-V-Kalium
(Ordinate logarithmisch unterteilt)

Tabelle 17

Der Einfluss steigender Konzentrationen von Polyäthylenoxyd-Addukten
auf die bakteriologische Wirksamkeit von 25 γ % Penicillin-V-Kalium

Art der Polyäthylenoxyd-Addukte		Hemmhofdurchmesser in mm bei Zusatz von						
		0	0,005	0,05	0,5	1,0	2,5	5,0
P.Ä.O. verestert (veräthert) mit	M.G.	% an Polyäthylenoxyd-Addukt						
Laurylalkohol	1300	12,5	15	15	14,5	14	12,5	11,5
Sorbitan- monostearat	1350	12,5	14	14,5	15	14	12,5	11,5
Polyoxypropylen- monostearat	1500	12,5	13	13	13	13	12,5	11,5
Stearinsäure	1100	12,5	14	14,5	13,5	13	12	11
Sorbitan-mono- laurat	1300	12,5	15	14	13,5	13	13	12,5
Stearinsäure	2600	12,5	14	15	13	12	10,5	9
Stearinsäure	5000	12,5	14	14,5	14	13,5	13,5	13

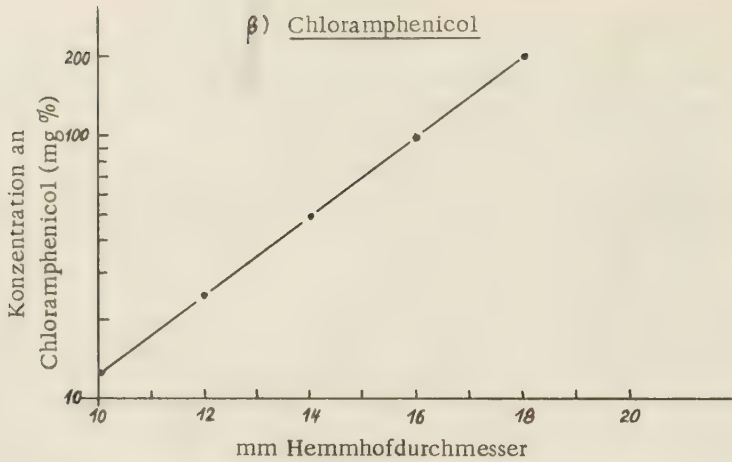


Abbildung 19

Eichkurve zur bakteriologischen Bestimmung von Chloramphenicol
(Ordinate logarithmisch unterteilt)

Tabelle 18

Der Einfluss steigender Konzentrationen von Polyäthylenoxyd-Addukten
auf die bakteriologische Wirksamkeit von 50 mg% Chloramphenicol

Art der Polyäthylenoxyd-Addukte		Hemmhofdurchmesser in mm bei Zusatz von				
		0	0,005	0,05	0,5	5,0
P.Ä.O. verestert (veräthert) mit	M.G.	% an Polyäthylenoxyd-Addukt				
Laurylalkohol	1300	14	14	13,5	12,5	11
Sorbitan- monostearat	1350	14	14,5	15	14	13
Polyoxypropylen monostearat	1500	14	14,5	15	13,5	11,5
Stearinsäure	1100	14	14,5	15	13	11,5
Sorbitan-mono- laurat	1300	14	15	14	13	11
Stearinsäure	2600	14	15	16	13,5	11
Stearinsäure	5000	14	14,5	15	13	11

f) Penicillin-V-Säure

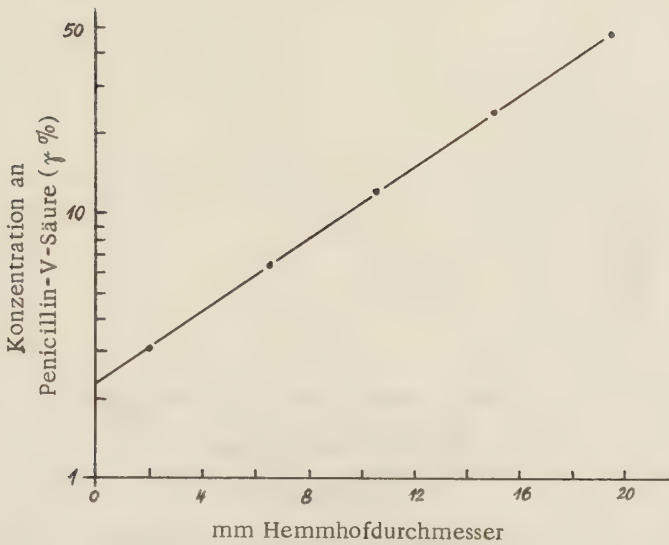


Abbildung 20

Eichkurve zur bakteriologischen Bestimmung von Penicillin-V-Säure
(Ordinate logarithmisch unterteilt)

Tabelle 19

Der Einfluss steigender Konzentrationen von Polyoxyäthylen-laurylalkohol
(M.G. 1300) auf die bakteriologische Wirksamkeit von 25 γ%
Penicillin-V-Säure

Konzentration an Polyoxyäthylen- laurylalkohol in %	Hemmhoftdurchmesser in mm
0	15
0,005	15,5
0,05	14
0,5	12,5
1,0	12
2,5	10,5
5,0	9,5

δ) Tetracyclin-hydrochlorid

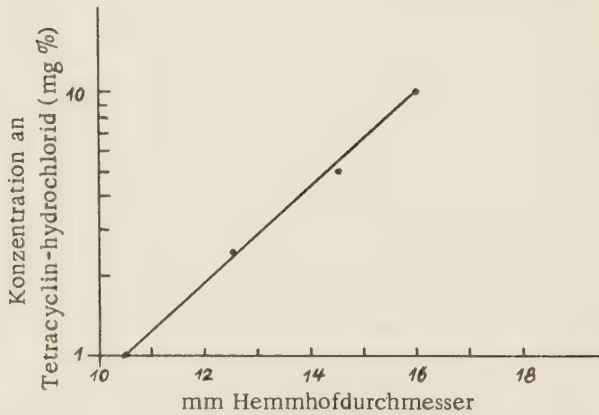


Abbildung 21

Eichkurve zur bakteriologischen Bestimmung von Tetracyclin-hydrochlorid
(Ordinate logarithmisch unterteilt)

Tabelle 20

Der Einfluss steigender Konzentrationen von Polyoxyäthylen-laurylalkohol
(M.G. 1300) auf die bakteriologische Wirksamkeit von 5 mg%
Tetracyclin-hydrochlorid

Konzentration an Polyoxyäthylen- laurylalkohol in ‰	Hemmhofdurchmesser in mm
0	14,5
0,005	14
0,05	14
0,5	14
5,0	13

ε) Bacitracin

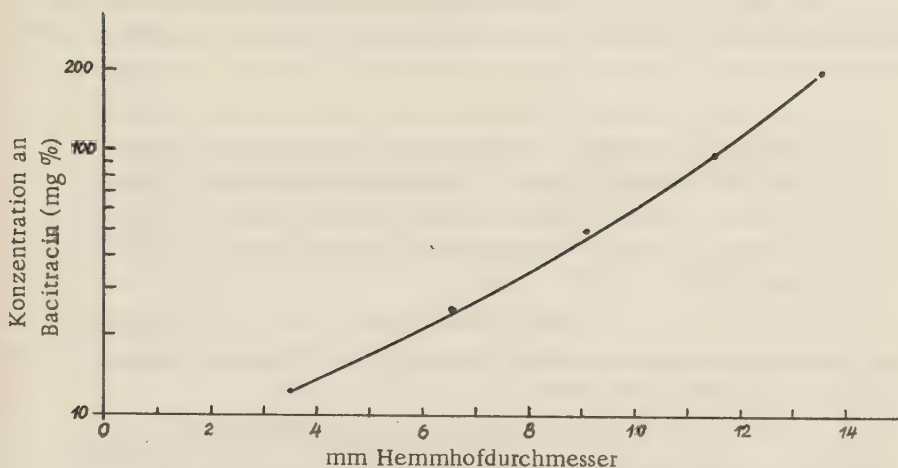


Abbildung 22

Eichkurve zur bakteriologischen Bestimmung von Bacitracin
(Ordinate logarithmisch unterteilt)

Tabelle 21

Der Einfluss steigender Konzentrationen von Polyoxyäthylen-laurylalkohol
(M.G. 1300) auf die bakteriologische Wirksamkeit von 100 mg%
Bacitracin

Konzentration an Polyoxyäthylen- laurylalkohol in %	Hemmhofdurchmesser in mm
0	11,5
0,005	11,5
0,05	10,5
0,5	9
1,0	9
2,5	8,5
5,0	8

D. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit werden Wechselbeziehungen anionischer und nicht-ionischer Substanzen mit Arzneistoffen an speziellen Beispielen untersucht. Dabei ergeben sich die nachfolgenden, für die Herstellung von Arzneizubereitungen wichtigen Erkenntnisse:

- 1) Die chemisch nicht exakt definierbare Substanz anionenaktiven Charakters "Ammoniumbituminosulfonat" bildet mit den kationenaktiven Antiseptika 8-Oxychinolinsulfat und 2-Äthoxy-6,9-diamino-acridinlaktat (Rivanol[®]) - ebenso mit Papaverin und Atropin - in Wasser schwer lösliche Salze. Diese sind - 2-Äthoxy-6,9-diamino-acridinlaktat ausgenommen - im Überschuss des Sulfonats löslich.

Im Äquivalenzbereich der Reaktion vermindert sich dabei die Wirksamkeit des 8-Oxychinolinsulfats erheblich, diejenige des 2-Äthoxy-6,9-diamino-acridinlaktats wird völlig aufgehoben.

- 2) Die für die Arzneibereitung verwendeten nichtionogenen Polyäthylenoxyd-Addukte treten ebenfalls in Wechselbeziehungen zu Arzneistoffen. Das Ausmass der Wechselwirkungen ist für die einzelnen Addukte im allgemeinen unterschiedlich.
- 3) Die zwischen Polyäthylenoxyd-Addukten und Protonen beziehungsweise Kationen auftretenden Komplexbildungen werden mit Hilfe von Leitfähigkeitsmessungen als Additionsverbindungen erkannt.
- 4) Die Reaktionsfähigkeit der Polyäthylenoxyd-Addukte bei der Bildung von in Wasser schwer löslichen Quecksilber(II)-chlorid-Additionsverbindungen nimmt mit ansteigendem Molekulargewicht der Polyäthylenoxyd-Komponente zu. Die ausgefällten, isolierten und gereinigten Quecksilber(II)-chlorid / Polyäthylenoxyd-Addukt-Additionsverbindungen sind im Agar-Diffusionstest wirksam. Sie unterscheiden sich hinsichtlich ihrer bakteriologischen Wirksamkeit nur geringfügig von einer wässrigen Quecksilber(II)-chloridlösung gleichen Quecksilbergehalts.

Wirkungsverminderung tritt erst durch einen Überschuss an Polyäthylenoxyd-Addukt auf.

Es bleibt dabei die Frage offen, ob die im Agar-Diffusionstest beobachtete antibakterielle Wirksamkeit durch die Quecksilber-Additionsverbindung als solche hervorgerufen wird, oder ob durch das Zusammentreffen der Additionsverbindungen mit dem Agar-Gel die Quecksilberkomponente abgespalten wird.

- 5) Das Ausmass der Löslichkeitsvermittlung von Salicylsäure und p-Hydroxy-benzoesäure-methylester (Nipagin-M [®]) mit Hilfe verschiedener Polyäthylenoxyd-Addukte wird durch den Begriff der Lösungskapazität zahlenmässig erfasst. Diese verringert sich mit steigendem Molekulargewicht der Addukte. Die wirksamsten Lösungsvermittler für Salicylsäure und p-Hydroxy-benzoesäure-methylester stellen die Addukte mit einem Molekulargewicht von 1100 bis 1500 dar.
- 6) Die kolorimetrische Bestimmung von Salicylsäure mit Hilfe von Eisen(III)-chlorid wird durch Anwesenheit von Polyäthylenoxyd-Addukten empfindlich gestört. Lösungsvermittler mit hohem Molekulargewicht (geringe Lösungskapazität) verursachen dabei geringfügigen Verlust der Farbtintensität, während solche mit niederem Molekulargewicht (hohe Lösungskapazität) einen starken Abfall des Extinktionswertes bewirken.
- 7) Spektralphotometrische Bestimmung von Salicylsäure und p-Hydroxy-benzoesäure-methylester ist in Anwesenheit von Polyäthylenoxyd-Addukten möglich, wenn Typ und Konzentration des Lösungsvermittlers bekannt sind.
- 8) Antibiotika unterschiedlicher chemischer Konstitution (Penicillin-V-Säure und deren Kaliumsalz, Tetracyclin-hydrochlorid, Chloramphenicol und Bacitracin) erfahren unabhängig von ihrer chemischen Konstitution in Anwesenheit steigender Konzentrationen an Polyäthylenoxyd-Addukten zunehmende Wirkungsverminderung. Das Ausmass der Beeinträchtigung antibakterieller Aktivität ist dabei nur von der Konzentration, nicht vom Typ des Polyäthylenoxyd-Adduktes abhängig.

E. Literaturverzeichnis

- 1) Allawala, N.A., and S.Riegelman, J.Amer.pharmac.Assoc., sci.Edit. 42, 267 (1953)
- 2) Allawala, N.A., and S.Riegelman, J. Amer.pharmac.Assoc., sci.Edit. 42, 396 (1953)
- 3) Aoki, M., M.Matsumoto, K.Hasegawa, and Y.Isa, J.pharm.Soc.Japan 77, 1071 (1957)
- 4) Aoki, M., A.Kamata, T.Matsuzaki, and H.Nakatani, J.pharm.Soc. Japan 77, 410 (1957)
- 5) Aoki, M., A.Kamata, I.Yoshioka, and T.Matsuzaki, J.pharm. Soc. Japan 76, 939 (1956)
- 6) Appel, W., H.Schievelbein und E.Werle, Arzneimittel-Forsch. 7, 742 (1957)
- 7) Barich, K., Dissertation Universität München (1958)
- 8) Barkley, E.L., Amer.Perfumer u. Aromatics January (1959)
- 9) Barr, M., and F.Tice, J.Amer.pharmac.Assoc.sci. Edit. 46, 442 (1957)
- 10) Barr, M., and F.Tice, J.Amer.pharmac.Assoc.sci.Edit. 46, 445 (1957)
- 11) Beck, G., Ztg. Pathol. u. Bakteriolog., II, 66 (1948)
- 12) Bennewitz, R., Fette-Seifen-Anstrichmittel 58, 833 (1956)
- 13) Beuttner, W., und K.Steiger-Trippi, Subsidia pharm. 2, 1 (1958)
- 14) Bolle, A., und A.Mirimanoff, Pharmac. Acta Helvetiae 26, 284 (1951)
- 15) Bolle, A., und A.Mirimanoff, Pharmac.Acta Helvetiae 27, 31 (1952)
- 16) Bouchardy, M., und A.Mirimanoff, Pharmac.Acta Helvetiae 26, 69 (1951)
- 17) Bruce, C.A., and L.Mitchell, J.Amer.pharmac.Assoc., sci. Edit. 41, 654 (1952)
- 18) Chakravarty, D.C., and L.Lach, Drug Standards 27, 6 (1959)
- 19) Chwala, A., and A.Martina, Melliand Textilber, 18, 998 (1937)
- 20) Czetsch-Lindenwald, H., Scientia pharmac. 26, 197 (1958)
- 21) Dale, J., K., and S.Rundman, J.Amer.pharmac.Assoc., pract. Edit. 18, 421 (1957)
- 22) Dean, R., B., and J.Vinograd, J.physic.Chim. 46, 109 (1942)
- 23) Doscher, T., M., G.Myers, and D.Atkins, J.Colloid Sci. 6, 223 (1951)
- 24) Eisman, P., C., J.Amer.pharmac.Assoc.sci. Edit. 46, 144 (1957)
- 25) Fenner, O., Arzneimittel-Forsch. 4, 368 (1954)
- 26) Gillissen, G., Arzneimittel-Forsch. 5, 460 (1955)
- 27) Th.Goldschmidt A.-G., Essen private Mitteilung
- 28) Goto, R., T.Sugano and N.Koizumi, Bull. Inst. chem.Res.Kyoto, Univ. 28, 65 (1952)
- 29) Gregg, R., M., and L.C.Zopf, J.Amer.pharmac.Assoc.sci. Edit. 40, 390 (1951)

- 30) Guttman, D.E., and T.Higuchi, J. Amer. pharmac. Assoc. sci. Edit. 44, 668 (1955)
- 31) Guttman, D.E., and T.Higuchi, J. Amer. pharmac. Assoc. sci. Edit. 45, 659 (1956)
- 32) Hall, C.S., and M.G. de Navarre Proceeding of the Scientific Section of The Toilet Goods Assoc. 27, May (1957)
- 33) Hempel, H., und H.Kirschnek, Fette-Seifen-Anstrichmittel 61, 369 (1959)
- 34) Higuchi, T., and J.Lach, J. Amer. pharmac. Assoc. sci. Edit. 43, 465 (1954)
- 35) Jerchel, D., und H.Oberheiden, Angew. Chemie 67, 145 (1955)
- 36) Jungmichel, Die Pharmazie 13, 442 (1958)
- 37) Karabinos, J.V., and M.Metzinger, Illinois Acad. Sci. 48, 118 (1956)
- 38) Karaila, Nordisk. med. 54, 1283 (1955)
- 39) Klevens, H.B., Colloid Chem. 54, 283 (1950)
- 40) Klotzbücher, E., Dtsch. Z. Verdauungs- u. Stoffwechselkrankheit 9, 51 (1949)
- 41) Klotzbücher, E., Dtsch. Z. Verdauungs- u. Stoffwechsel-Krankheit 9, 222 (1949)
- 42) Kolthoff I.M., and W.Stricks, J. physic. colloid. Chem. 52, 915 (1948)
- 43) Kern, W. Dtsch. Apotheker-Ztg. 95, 536 (1955)
- 44) Lach, J.L., K.Ravel, and S.Blaug, J. Amer. pharmac. Assoc. sci. Edit. 46, 615 (1957)
- 45) Lawrence, C.A., and A.Erlandson, J. Amer. pharm. Assoc. sci. Edit. 42, 352 (1953)
- 46) Malkemus, J.D., and J.Swan, J. Amer. Oil Chem. Soc. 34, 342 (1957)
- 47) Marcus, A.D., E.Wetstein, and M.Ruderman, J. Amer. pharm. Assoc. pract. Edit. 17, 453 (1956)
- 48) Mirimanoff, A., Protoplasma 42, 250 (1953)
- 49) Müller, E., Neuere Anschauungen der organischen Chemie, 1957
- 50) Mulley, B., A., and A.Metcalf, J. Pharmacy. Pharmacol. 8, 774 (1956)
- 51) Nachrichten aus Chemie und Technik 6, 217 (1958)
- 52) Navarre de, M.G., J. Soc. Cosmetic Chemists 8, 371 (1957)
- 53) Navarre de, M.G., Amer. Perf. Aromatics Januar 1959
- 54) Nemoto, Y., J. chem. Soc. Japan ind. Chem. Sect. 61, 316 (1958)
- 55) Neu, R., Seifen-Öle-Fette-Wachse 84, 167 (1958)
- 56) Neuwald, F., und K.Adams, Dtsch. Apotheker-Ztg. 94, 1258 (1954)
- 57) Okano, S., A.Matsubara, Yakuzaigaku 18, 33 (1958)
- 58) Olberg, H., Med. Klin. 54, 314 (1959)
- 59) Olberg, H., Arzneimittel-Forsch. 8, 143 (1958)
- 60) Osol, A., and L.Pines, J. Amer. pharmac. Assoc. sci. Edit. 41, 634 (1952)
- 61) Patel, N., K., and H.Kostenbauder, J. Amer. pharmac. Assoc. sci. Edit. 47, 289 (1958)

- 62) Peter, K., Fette-Seifen-Anstrichmittel 56, 997 (1954); 61, 45 (1959)
- 63) Pisano, D., and H. B. Kostenbauder, J. Amer. pharmac. Assoc. 48, 310 (1959)
- 64) Ravel, K., S. M. Blaug, and J. L. Lach, Drug Standards 24, 11 (1956)
- 65) Schönfeldt, N., Oberflächenaktive Anlagerungsprodukte des Äthylenoxyds
1959
- 66) Schoog, M., Arzneimittel-Forsch. 7, 400 (1957)
- 67) Schaller, P., Pharmac. Acta Helvetiae 34, 204 (1959)
" " " " " 34, 229 (1959)
- 68) Setälä, K., P. Kajanne, P. Holsti, u.a. Naturwiss. 44, 563 (1957)
" 44, 354 (1957)
" 44, 578 (1957)
- 69) Ullmann, E., Arch. d. Pharmazie 290/62 Mitt. 27, 1 (1957)
- 70) Ullmann, E., und K. Thoma, Arzneimittel-Forsch. 9, 708 (1959)
- 71) Ullmann, E., und K. Thoma, Arzneimittel-Forsch. 9, 644 (1959)
- 72) Ullmann, E., K. Thoma, und W. Dörflinger, Dtsch. Apotheker-Ztg.
100, 33 (1960)
- 73) Weigand, H., Dissertation Universität München (1958)
- 74) Wernicke, E., A., Dermatolog. Wochenschr. 107, 43 (1938)
- 75) Wurzschnitt, B., Z. analyt. Chem. 130, 105 (1950)

Lebenslauf

Am 2. Mai 1933 wurde ich als Sohn des Apothekers und Lebensmittelchemikers Dr. Hans Moser und seiner Ehefrau Dr. Carla Moser geb. Egg, Chemikerin, in Landau/Pfalz geboren.

Von 1939 bis 1943 besuchte ich die Volksschule in Landau/Pfalz, anschließend daselbst das humanistische Gymnasium, an dem ich Ostern 1952 die Reifeprüfung ablegte.

Meine zweijährige Praktikantenzeit in der Stadt-Apotheke Mainz-Mombach und der Adlerapotheke Landau/Pfalz schloss ich im März 1954 mit dem pharmazeutischen Vorexamen ab.

Im Sommersemester 1954 begann ich mit dem Studium der Pharmazie an der Universität Freiburg. 1955 bezog ich die Universität München und kehrte 1956 an die Universität Freiburg zurück, wo ich im September 1957 die pharmazeutische Prüfung ablegte.

Anschließend erfolgte die Ausführung vorliegender Dissertation unter Leitung von Frau Privatdozentin Dr. Elsa Ullmann am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München.

